COUNTWAY LIBRARY
HC 4WRW

11.3.19.

BOSTON
MEDICAL LIBRARY
8 THE FENWAY

BOSTON MEDICAL
FEB 4 1911
LIBRARY.

RECHERCHES

BACTÉRIOLOGIQUES ET CLINIQUES

SUR QUELQUES CAS DE

BRONCHO-PNEUMONIE AIGUË

ARTICLE PARUS ANTÉRIEUREMENT

Médecine moderne. — Sur un cas de kyste dermoïde. (In CHIPAULT. Sur 3 cas de kystes dermoïdes, 1895.)
— Sur une épidémie de peste à Vienne (en collaboration avec M. LÉON ROSENTHAL), 19 juin 1897.
— Comparaison, du séro-diagnostic et de l'examen de sang pur, 2 novembre 1897.
— Asepsie du sang dans 7 cas de rhumatisme articulaire aigu, 26 novembre 1898.
— Sur un cas d'appendicite à gauche (avec le Dr THIERCELIN), 21 février 1899.
— Sur un cas de méningite cérébro-spinale (avec le Dr THIERCELIN), 25 février 1899.
— Comptes rendus du Congrès contre l'alcoolisme, avril 1899.
— Sur un deuxième cas de méningite cérébro-spinale (avec le Dr THIERCELIN), 12 juillet 1899.
— Sur le cocco-bacille hémophile, 4 avril 1900.

Gazette des hôpitaux. — Sur un cas de rétrécissement mitral (avec le Dr DALCHÉ), 18 mars 1897.
— Les capsules surrénales d'après les travaux récents, juillet et août 1897.

Société Anatomique. — Myélite primitive à streptocoques (avec le Dr THIROLOIX (voir *Revue de Neurologie* 1898), avril 1897.
— Endocardite à streptocoques (avec le Dr THIROLOIX), avril 1897.
— Sur un cas de péritonite cancéreuse primitive, 18 avril 1897.
— Hémorrhagie cérébrale limitée à la couche optique, juin 1897.
— Mort par absorption d'acide sulfurique (avec le Dr DUJARIER), février 1897.
— Anévrysme de l'aorte, novembre 1898.

Société d'Obstétrique. — Hernie diaphragmatique congénitale (avec MM. KEIM et HUGUIER), 11 mai 1898.

Journal de l'Anatomie et de la Physiologie, 1896. — Observation de 3e dentition. In LAUNOIS et BRANCA. Etude de la 3e dentition de l'homme.

Archives de Médecine expérimentale. — Recherche sur les anaérobies de 30 cadavres (avec le Dr ACHALME). In ACHALME. L'endocardite rhumatismale, mai 1898.

Société de Biologie, 11 février 1899. — Quelques caractères du méningocoque (avec Dr THIERCELIN).
— Avril 1900. Sur le coccobacille hémophile.
— 29 avril 99. Coccobacille et para-coccobacille de Pfeiffer.

Société de Pédiatrie. — Séro-diagnostic et fibrine-diagnostic, mars 1900. (Voir MARFAN. *Semaine médicale,* 24 janvier 1900.)

Société médicale des hôpitaux. — Sur un cas de méningite cérébro-spinale, 24 février 1899 (avec le Dr THIERCELIN).
— Sur une pipette d'alimentation stérilisable, 6 avril 1900.

CONTRIBUTION A DES THÈSES

LAGO. — *Sciatique double,* 1897.
VITALIEN. — *Péritonite cancéreuse,* 1897.
RAJAOHAH. — *Pneumokonioses,* 1898.
CHAPRON. — *Purpura rhumatoïde,* 1899.

IMPRIMERIE A.-G. LEMALE, HAVRE.

Laboratoires de MM. les Prs Jaccoud, Hayem et Grancher

RECHERCHES
BACTÉRIOLOGIQUES ET CLINIQUES
SUR QUELQUES CAS DE

BRONCHO-PNEUMONIE AIGUË

Diplocoque non capsulé
Cocco-bacille hémophile ou de Pfeiffer
Diplostreptocoque ou Entérocoque
Broncho-pneumonie latente des nourrissons cachectiques (Marfan)

346

PAR

Le Dr Georges ROSENTHAL

Licencié ès sciences naturelles
Ancien interne en Médecine et en Chirurgie des hôpitaux de Paris.

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1900

8291
11.3.19

RECHERCHES

SUR QUELQUES CAS DE

BRONCHO-PNEUMONIE AIGUË

INTRODUCTION

Nous désirons seulement dans ce travail exposer les recherches que nous avons faites sur les broncho-pneumonies, dernier terme des infections d'origine inhalatoire (1).

Nous croyons, en effet, que les travaux sur les infections glandulaires d'Albarran, de Dupré, de Claisse, de Carnot, l'enseignement de notre Maître Marfan nous conduisent à considérer le poumon comme une véritable glande en grappe appendue au tube digestif, dont il est une dépendance, organe aseptique ouvert dans un organe polymicrobien. Outre les infections survenant par voie sanguine ou lymphatique, il peut être infecté par continuité avec les voies aériennes supérieures communiquant largement avec les voies digestives.

L'infection descendante trachéo-alvéolaire est absolument à rapprocher de l'infection biliaire si bien étudiée par Dupré.

Ici comme là, trachée et canal cholédoque ouverts dans le tube

(1) Consulter les articles des *Dictionnaires*, des *Traités* et *Manuel de Médecine*, articles de MM. Grancher, Marfan, Netter, Mosny, etc. Lire Fraenkel. Thèse Paris, 1898.

digestif participent légèrement à son état septique [von Besser, Claisse, etc.]; mais dans les deux cas le lobule hépatique, comme l'alvéole pulmonaire, sont normalement aseptiques.

Une comparaison identique se pourrait faire avec l'infection chirurgicale des reins, comme avec toutes les infections glandulaires (1).

Mais le poumon peut recevoir tous les germes de l'air. De ceux-ci la plupart sont ordinairement dépourvus de propriétés pathogènes : il existe là une limite difficile à trancher. La propriété d'être pathogène est, en effet, une propriété qui n'est pas, dans tous les cas, semblable à elle-même. Le pouvoir pathogène du pneumocoque pour la souris, qui existe pourvu que le pneumocoque soit vivant; le pouvoir pathogène du bacille d'Achalme, qui tue le cobaye et la grenouille, quelles que soient l'ancienneté ou les conditions de culture, sont bien différents du pouvoir pathogène acquis temporairement du streptocoque ou du méningocoque, qui deviennent inoffensifs après 3 ou 4 passages.

Un microbe, qui tue un animal, est inoffensif pour un autre. C'est qu'il s'agit non d'une propriété fondamentale de l'être, mais d'une variation de son pouvoir chimiotactique, et n'avons-nous pas vu récemment un auteur rendre très virulent le *bacillus subtilis* (2)? Nous même dans la première partie de ce travail rapportons une épidémie de broncho-pneumonies, due à un diplocoque que seule, sans doute, l'association avec le streptocoque rendit pathogène.

Il faut tenir compte également des lésions des voies respiratoires dues soit aux éliminations de poisons ou de toxines, soit aux manifestations broncho-pulmonaires des maladies. Ces lésions diminuent la vitalité des organes de défense, et facilitent l'infection (3).

Nous diviserons notre travail en deux parties : la première a

(1) Comparer les infections salivaires de Claisse et Dupré.

(2) Charrin et Nittes. Expériences sur le B. mesentericus. *Soc. biol.*, 1897. Claisse. Thèse de Paris, 1893.

(3) Voir Hayem. *Les Bronchites*. Thèse d'agrégation, 1869.

été faite dans le laboratoire de notre Maître, Monsieur le professeur Jaccoud, en collaboration avec le Dr Achalme, chef de clinique; la deuxième, faite dans le laboratoire de notre Maître, Monsieur le professeur Grancher, pendant l'année où nous avions l'honneur d'être son interne. Au cours de ces recherches nous avons été amené à reprendre la question de l'Entérocoque, que nous avions étudiée avec notre ami Thiercelin, au moment où nous avions l'honneur d'être l'interne de M. le professeur Hayem, et de travailler dans son laboratoire de l'hôpital Saint-Antoine.

Hôpital de la Pitié. — Laboratoire de M. le professeur Jaccoud

PREMIÈRE PARTIE

SUR SIX CAS DE BRONCHO-PNEUMONIE AVEC PRÉSENCE D'UN DIPLOCOQUE NON CAPSULÉ DANS LE SANG

(Travail fait en collaboration avec le Dr Achalme, *chef de clinique.)*

Dans le service de notre maître, M. le professeur Jaccoud, nous avons pu étudier une série de broncho-pneumonies graves survenues les unes dans la salle chez des malades entrés pour une affection très différente et présentant des cas de contagion hospitalière (n° 6 et n° 35, salle Laënnec), les autres chez des malades frappés au dehors.

L'étude de ces cas nous a montré qu'ils étaient dus à un diplocoque non capsulé, différent du pneumocoque et du streptocoque, causes les plus ordinaires des broncho-pneumonies.

La première observation est celle d'une femme âgée de 51 ans, qui était entrée dans le service pour une myocardite légère et qui contracta sa maladie dans la salle.

Nous reproduisons ici cette première observation :

Obs. 1. — *Myocardite chronique. Obésité. Broncho-pneumonie. Mort.*

La nommée E. D..., âgée de 51 ans, profession de ménagère, entre le 30 octobre 1896, salle Laënnec, lit n° 6, dans le service de M. le professeur Jaccoud.

Son père et sa mère sont morts dans un âge avancé.

Personnellement la malade a toujours joui d'une bonne santé. Elle n'a pas eu les maladies ordinaires de l'enfance, ni la rougeole, ni la scarlatine. N'a pas eu la fièvre typhoïde.

Réglée à 12 ans, elle l'a toujours été régulièrement ; ses règles durent quatre jours et ne sont pas douloureuses. La ménopause n'est pas encore survenue. Depuis quelques années, la malade a pris un embonpoint considérable ; elle est, au moment où elle entre à l'hôpital, d'une obésité vraiment pathologique. Sans être absolument éthylique, elle a fait quelques excès de boisson.

C'est à cause d'une sensation de fatigue et de palpitations qu'elle entre à l'hôpital.

Le 30 octobre, on constate simplement en l'examinant un peu d'œdème des jambes, et à l'auscultation quelques irrégularités cardiaques. Pas de souffle à aucun orifice. Aucun phénomène vasculaire ou viscéral indiquant que le cœur droit soit menacé de dilatation.

Quelques râles de bronchite aux deux bases.

Repos au lit, régime lacté, 15 centigrammes d'infusion de digitale.

La malade reste dans un état satisfaisant jusqu'au 5 novembre.

Le 5 novembre ; le cœur est régulier, le pouls bien marqué, mais on constate l'augmentation des râles sibilants dans les deux poumons.

Le 6, on trouve, aux deux bases des râles sous-crépitants.

Du 7 au 9, l'état s'aggrave ; la malade expectore des crachats sanglants, franchement hémorrhagiques, étalés, adhérents au crachoir. Dans les poumons on retrouve de haut en bas des râles sibilants et ronflants masquant le cœur régulier ; mais, en plus, des râles sous-crépitants apparaissant aux bases. La dyspnée s'installe. Le 9, la malade présente un subictère très net.

Le 9 au soir, on constate nettement un foyer de splénisation à la base droite, remontant jusqu'à l'épine de l'omoplate, avec matité, augmentation des vibrations, bronchophonie, râles sous-crépitants assez gros, entourant un foyer très net de râles crépitants et sous-crépitants fins. La dyspnée est considérable, les urines ont diminué ; elles sont albumineuses. L'état général est grave. Le foie et la rate ne sont pas tuméfiés.

L'examen bactériologique des crachats a révélé l'existence d'un petit diplocoque.

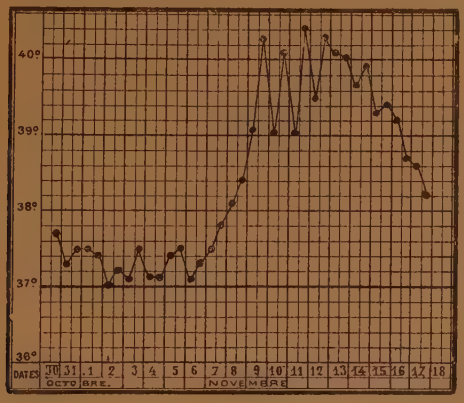
Le sang de l'avant-bras a été mis en cultures aérobies et anaérobies. En milieu aérobie, on a retrouvé un diplocoque non capsulé formé de deux éléments arrondis accolés. Il prend le Gram, donne sur gélatine le long de la strie une culture blanche, trouble uniformément le bouillon, donne sur gélose des colonies blanches et rondes

qui se sont étendues en surface de façon a recouvrir toute la surface de la gélose d'une couche opalescente, ayant un aspect plus opaque que les cultures de bacille d'Eberth et une blancheur remarquable.

Une souris inoculée est morte en soixante heures.

En anaérobie et sur un tube de bouillon on a trouvé, outre le diplocoque, un petit bacille long et étroit donnant aux cultures une odeur butyrique et qui n'a jamais poussé sur milieu aérobie.

La température a oscillé du 9 au 12 entre 39° le matin et 40°,5 le soir. L'état général s'aggravait, la dyspnée allait jusqu'à l'orthopnée.



L'albumine augmente dans l'urine devenue rare (400 grammes par jour). Le cœur, soutenu par la digitale bientôt suppléée par la caféine (1 gramme en potion), résistait, le pouls restait bien marqué.

Le 14 au soir, 40°,1 ; puis la température baisse, mais le pouls est faible, irrégulier, l'état général ne correspond pas à la baisse légère de la température. Les deux poumons restent remplis de râles sibilants et ronflants ; la dyspnée est considérable, le cœur est irrégulier.

Malgré la baisse de la température et la limitation du foyer qui paraît se limiter et entrer en résolution, puisque souffles et râles fins disparaissent, l'état général s'aggrave, le pouls devient petit, filiforme.

Malgré la médication stimulante, caféine en injections hypodermiques, acétate d'ammoniaque, ventouses répétées, la malade succombe asphyxiée le 17 novembre à 6 h. 1/2 du soir. Depuis le matin son état était désespéré.

Autopsie. — Le sang du cœur, le liquide céphalo-rachidien, le

foyer pulmonaire (incision au couteau flambé, prise avec une pipette et un fil de platine) ont été mis en culture aérobie et anaérobie.

Des morceaux des différents organes ont été mis dans l'alcool pour être examinés ultérieurement.

L'ouverture du corps présente une grande difficulté à cause de l'obésité considérable du sujet.

Examen des viscères. — *Foie.* — 2,250 grammes. La face postéro-supérieure est accolée au diaphragme. Un peu de périhépatite. La coupe est rouge-brun et ne présente pas d'aspect spécial, ni de congestion violente.

Poumons.— Poids, 1,900. Face inférieure adhérente au diaphragme

Poumon gauche très adhérent au niveau des côtes supérieures. Très congestionné dans son ensemble, mais il surnage aisément. Ni tubercules au sommet, ni foyers particuliers.

Poumon droit. Le sommet est très congestionné. Tout le lobe inférieur est transformé en un foyer de splénisation, donnant une coupe plane uniforme, ne laissant pas même voir les bronches. Aucun noyau purulent. Le bord antérieur est congestionné.

Cœur. — Très hypertrophié, 750 grammes. La valvule mitrale est scléreuse, opaque, sans végétations.

La valvule tricuspide est transparente et saine.

Rien à noter à l'orifice pulmonaire. Les coronaires sont perméables. L'aorte est saine, les sigmoïdes normales. La surcharge graisseuse est peu considérable.

Rate. — 400 grammes. Molle, diffluente.

Reins. — Capsule non adhérente, légère congestion, 250 grammes et 240 grammes.

L'*utérus* présente à son intérieur un petit polype inséré sur la paroi supérieure.

Le *cerveau* ne présente rien de particulier.

Résultat des cultures. — *Poumons.* — Le suc pulmonaire a été ensemencé sur un tube de lait et un tube de bouillon, en anaérobies.

Dans le tube de lait, nous avons eu en culture pure le bacille anaérobie

Dans le tube de bouillon nous avons obtenu un mélange du bacille anaérobie, de chaînettes de streptocoques et de diplocoques. La séparation faite sur plaques aérobies nous a permis de séparer en cultures pures le diplocoque et un streptocoque.

Liquide céphalo-rachidien. — Le liquide a été ensemencé sur lait et bouillon (méthode anaérobie).

Dans ces deux tubes, nous avons trouvé le diplocoque et le streptocoque, que nous avons séparés sur gélose aérobie.

Le *sang du cœur* ensemencé sur lait (anaérobie) a donné un mélange de diplocoque, streptocoque et du bacille anaérobie. Le tube de bouillon a montré du streptocoque pur.

Le bacille a été repiqué sur deux tubes de lait. Un cobaye injecté avec une culture pure a guéri.

Examens histologiques. — *Foie.* — En quelques points, un peu de vésiculation graisseuse. Aucune trace de cirrhose.

Reins. — Peu de lésions cellulaires. Dans les capillaires, les coupes examinées par la méthode de Gram-Weigert ont montré des chaînettes de streptocoques.

Poumons. — Coloration à la thionine, l'hématoxyline-éosine, la méthode de Weigert.

Sur des coupes du foyer, on constate que les cloisons inter-alvéolaires sont conservées ; l'épithélium de revêtement a disparu. Les alvéoles sont remplis de cellules, quelques-unes polyédriques, la plus grande partie présentant les caractères des globules blancs. Ces globules sont remplis de diplocoques. Il faut noter l'absence presque complète de réticulum fibrineux dans les alvéoles. Dans les autres observations nous retrouverons ce même caractère.

Cette malade a donc succombé à des lésions inflammatoires pulmonaires, avec une double septicémie à streptocoque et à diplocoque. Notons que pendant la vie, il n'y avait dans le sang que le diplocoque lié à un bacille anérobie, que le streptocoque n'est donc ici intervenu que comme infection terminale.

En même temps nous observions dans notre salle des hommes un malade dont nous présentons l'observation résumée :

Obs. II

A. T..., âgé de 65 ans, occupe à la salle Jenner le lit n° 49. Il est entré à la suite d'un frisson et d'un point de côté qui lui ont causé une gêne respiratoire considérable. Ce malade n'avait pas mangé suffisamment depuis six jours.

Le début de la maladie s'est fait le 2 novembre.

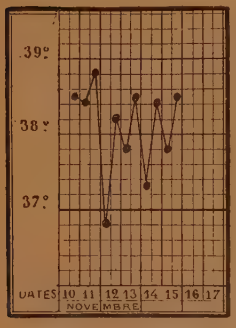
Dans la poitrine il présente des râles de bronchite généralisée ; mais, les jours suivants, il se développe une broncho-pneumonie qui occupe les deux bases et le malade succombe asphyxié, le 15 novembre.

Pendant la vie nous avons trouvé dans les crachats le diplocoque.

Une souris inoculée est morte de septicémie à diplocoques le troisième jour.

L'examen bactériologique nous a permis de retirer du sang du cœur le diplocoque et le streptocoque.

Mais sur les coupes du poumon (méthode de Weigert) il n'y avait que des chaînettes de streptocoques sans forme nette de diplocoques.



Ici aussi nous avons pu noter au point de vue histologique le peu d'abondance du réticulum fibrineux dans les alvéoles pulmonaires remplis de cellules lymphatiques. L'épithélium de revêtement des cloisons alvéolaires a disparu.

Les coupes du foie nous ont montré un angiome vasculaire irrégulier présentant l'aspect histologique de l'angiome tel qu'il a été décrit par Gilbert et Hanot.

M. le Dr Gombault nous a fait remarquer que dans quelques mailles de cet angiome le sang apparaissait riche en globules lymphatiques.

C'est là, la seule particularité de l'examen histologique des viscères.

L'observation suivante nous semble particulièrement intéressante parce qu'elle présente un cas de contagion hospitalière chez une malade entrée pour une aortite chronique. Cette malade valide a beaucoup aidé les infirmières à soigner la malade qui a succombé au n° 6 de la salle Laennec (obs. 1).

Voici l'observation résumée :

Obs. III

M. R..., âgée de 56 ans, est dans la salle Laennec depuis près d'un an. Elle y est entrée pour une aortite chronique occasionnant de fréquents étourdissements.

En auscultant le cœur, dont la pointe bat dans le 6e espace intercostal, on entend un souffle systolique très intense à la base. Il n'y a aucun phénomène ni signe d'insuffisance aortique. Ajoutons que l'état général de la malade est satisfaisant et qu'elle présente une obésité moyenne.

Le 29 novembre, la malade se plaint d'être gênée pour respirer.

Elle n'a eu ni point de côté, ni frissons, ni sensation de fatigue ou de courbature anormale.

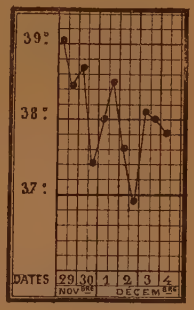
Le soir, les deux bases sont remplies de râles sous-crépitants.

Le lendemain la cyanose s'installe et, quoique les foyers qui occupent les bases entrent le 2 décembre au soir en résolution, elle succombe asphyxiée, véritablement bleue, le 4 décembre.

Nous avons retrouvé ici ces crachats sanglants franchement hémorrhagiques, très étalés, visqueux, adhérents au vase, que nous avons déjà signalés. On y retrouve le diplocoque mêlé aux autres microbes ordinaires de la bouche.

La souris inoculée avec les crachats est morte en trois jours d'une septicémie à diplocoques.

Pendant la vie, le sang du bras a été mis en culture. Le tube de gélose était couvert le surlendemain d'une nappe opaline où se détachait une pluie de colonies blanches rondes à peine saillantes et contenant à l'état de pureté le diplocoque non capsulé. Le tube de lait a mal poussé (méthode anaérobie). Mais les réensemencements aérobies faits sur gélose ont prouvé que les coques qu'on y trouvait étaient bien le diplocoque non capsulé.



Selon notre habitude, nous avons après la mort ensemencé le suc pulmonaire, le sang du cœur et le liquide céphalo-rachidien.

Voici les résultats :

Liquide céphalo-rachidien. — Lait : petites coques sans importance. — Bouillon : streptocoques en belles chaînettes et diplocoques. La séparation a été faite sur gélose aérobie. Elle a permis de séparer des belles colonies de streptocoque bien différentes des colonies rondes blanches du diplocoque également obtenu.

Suc pulmonaire. — Ensemencé en strie sur agar, ce suc a donné le long de la strie de fines colonies en gouttelettes qui sont formées par du streptocoque en longues chaînettes. Certaines colonies légèrement plus grandes présentent également une forme de deux éléments. Mais les repiquages sur différents milieux nous ont montré qu'il s'agissait ici de streptocoque pur.

Histologiquement, le poumon donne les lésions semblables à celles trouvées dans les cas précédents. Cloisons alvéolaires intactes, mais desquamées. Alvéoles farcis de globules blancs sans réticulum fibrineux.

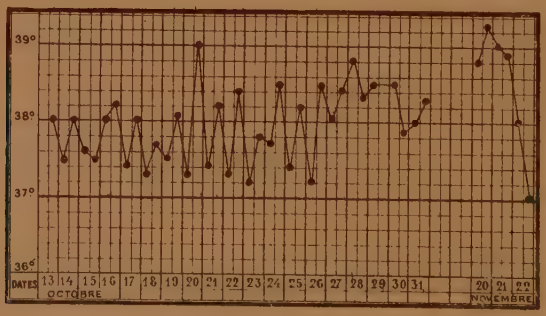
La méthode de Weigert a permis de trouver le diplocoque dans les coupes.

Dans ce cas, comme dans les précédents, nous n'avons pas trouvé de nodules péribronchiques bien développés. Mais on sait que ces nodules apparaissent surtout dans les cas subaigus ou chroniques, et manquent souvent dans les formes qui tuent rapidement.

On voit donc que nos observations présentent une série de faits concordant bien au point de vue de la marche de l'affection, lésions inflammatoires pulmonaires avec septicémie, d'abord à diplocoques, puis mixte avec le streptocoque terminal; qu'au point de vue histologique les lésions surtout alvéolaires nous montrent presque constamment l'absence de tout exsudat fibrineux.

Obs. IV

Ces caractères se retrouvent incomplètement chez une jeune femme de 35 ans, entrée dans le service pour un cancer de l'utérus inopérable (invasion de la vessie et du rectum) et qui a succombé à une broncho-pneumonie contractée dans la salle.



Les dates permettent de préciser, ainsi que le rapprochement des lits. Cette jeune femme occupait le n° 3 et est morte le 22 novembre, tandis que la malade de notre première observation occupait le n° 6 et est morte le 17 novembre.

Il y a là un cas évident de contagion hospitalière favorisée par le mauvais état général de la malade.

Nous publions ci-joint la courbe de sa broncho-pneumonie de la base droite. Nous insisterons peu sur cette quatrième observation parce que nous n'avons pas ensemencé le sang pendant la vie et que le diplocoque n'a été retrouvé que dans le sang du cœur après la mort. La malade ne crachait pas, donc pas d'examen de crachats. En dehors de la fièvre, pas de réaction.

Notons enfin que les coupes du poumon présentaient un réticulum fibrineux alvéolaire faible mais des plus évidents (méthode de Weigert). Ce cas est surtout intéressant comme cas de contagion hospitalière.

Nous retrouvons une observation absolument complète chez une malade entrée le 24 novembre et dont voici l'observation détaillée :

Obs. V. — *Broncho-pneumonie à foyers multiples. Septicémie à diplocoques. Autopsie.*

Ernestine L..., 65 ans, est entrée le 24 novembre 1897, salle Laennec, nº 14.

La malade a eu quatre enfants dont trois bien portants et qui actuellement sont âgés de 24 à 35 ans. Le quatrième est mort en bas âge.

Elle n'est plus réglée depuis l'âge de 52 ans.

Elle porte une hernie ombilicale volumineuse.

Il y a quelques jours la malade a été prise d'un point de côté à droite, avec dyspnée, sensation de fatigue et de courbature. Le même jour s'installait une diarrhée considérable.

Le 24 novembre, jour de l'entrée, on constate que la langue est sèche, rôtie, la malade a une très forte diarrhée, la rate est grosse.

A la base droite, on trouve de la matité dans tout le lobe inférieur, avec exagération des vibrations et souffle plus aigu que le souffle tubaire.

Même en faisant tousser la malade on ne peut obtenir aucun râle.

Les phénomènes persistent jusqu'au 28 novembre.

Le 29, il y a une fausse défervesvence seulement thermique, sans crise urinaire et on entend quelques bouffées de râles sous-crépitants fins dans le foyer.

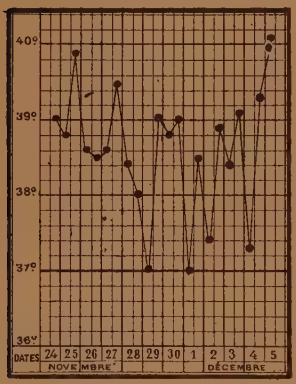
Mais le soir, la température remontait [le foyer redevenait compact et envahissait la fosse sous-épineuse jusqu'alors indemne], pour

retomber à 37° le 1er décembre, présentant à nouveau une fausse résolution passagère du foyer.

Le cœur a toujours été normal. Le pouls bondissant donnait par sa force l'impression d'un pouls de Corrigan.

La malade n'a rendu de crachats que le 27, où elle a rendu 2 ou 3 crachats visqueux et collants au crachoir.

Nous avons pu examiner ces crachats. Bleu phéniqué, violet de gentiane, avec et sans méthode de Gram. Nous avons trouvé des coques de diverses natures, en particulier le diplocoque de nos observations.



Le 30, du sang a été pris dans la veine médiane, céphalique et mis en culture sur bouillon anaérobie et sur gélose.

Sur bouillon anaérobie, le diplocoque a poussé. Dans les cultures sur différents milieux il s'est montré en tout semblable à celui trouvé dans le cas n° 6, salle Laennec (obésité, etc.).

Sur la gélose nous avons obtenu des colonies du même diplocoque. Il a été ensemencé et a poussé abondamment en strie sur gélatine.

Nous avons incidemment ensemencé un tube de lait chargé de coli-bacille de ce diplocoque. Au bout de quarante-huit heures, nous avons été étonné de constater la presque complète disparition du coli-bacille.

Le 1er décembre s'est produit un fait nouveau.

La deuxième défervescence (37° 1er décembre au matin) a été le début d'une nouvelle poussée fébrile due à l'envahissement de la base gauche. Mais cette base gauche, le 4 décembre, ne présentait encore que des signes de congestion sans hépatisation (respiration soufflante, râles sous-crépitants), ce qui nous explique la marche de la fièvre.

Le 5, au soir, la température remontait à 39°,5.

Malgré cela l'état général de la malade se maintient. Le cœur reste bon, la langue est moins sèche et la diarrhée diminue.

Traitement. Ventouses sèches. Quinine. Acétate d'AzH^3. Quinquina. Régime lacté avec lactose.

Le nouveau foyer pulmonaire transformait radicalement la situation de notre malade. Malgré une défervescence apparente, le 4 au matin le souffle persistait à droite; il apparaissait à gauche et couvrait

les râles sous-crépitants fins. Le dimanche matin, la malade entrait dans le coma avec 40°,3 et mourait dans la soirée.

L'autopsie a été pratiquée le mardi matin.

Voici les résultats de l'autopsie, des coupes histologiques et des cultures faites en anaérobie et aérobie avec le sang du cœur, le liquide céphalo-rachidien et le suc pulmonaire.

Autopsie. — Incision de la peau est faite en évitant la grosse hernie ombilicale.

Ablation du plastron costal.

Pas de liquide dans la plèvre.

Faible quantité de liquide dans le péricarde.

Foie. — Poids, 1,150 gram. Mou. Présente sa configuration extérieure normale. Petit. Vésicule biliaire distendue ne contenant pas de calculs.

A la coupe, tissu mou congestionné. Pas de coloration cirrhotique spéciale.

Un morceau de foie est mis dans l'alcool.

Rate. — Poids, 65 gram. Petite, atrophiée. Molle. A la coupe, congestionnée et légèrement scléreuse.

Reins. — Le rein gauche pèse 175 grammes; à la coupe il présente l'atrophie de la substance corticale caractéristique du rein sénile. Aspect extérieur normal.

Le rein droit pèse 145 gram.

Les deux reins se laissent décortiquer : la capsule n'est pas adhérente.

Pancréas. — Rien de particulier.

Cerveau. — Exsudation assez notable de liquide céphalo-rachidien.

Aspect extérieur normal.

Cœur. — Poids, 290 gram.

Poumon droit. — Poids, 820 gram. Le lobe inférieur présente l'aspect d'un tissu compact. Il est violemment congestionné. A la coupe, tissu dur, nettement splénisé, sans qu'il y ait tendance à la transformation purulente.

Sommet emphysémateux, présente à la coupe l'aspect du tissu normal. Tubercules. Pas de fausses membranes pleurales.

Poumon gauche. — Poids, 600 gram. Bord antérieur emphysémateux et congestionné. Base extrêmement congestionnée, presque noirâtre de congestion, sans hépatisation.

Le poumon reste au fond de l'eau.

Il présente une petite caverne au sommet.

La méthode de Ziehl nous y a fait voir des bacilles en abondance.

Examen histologique. — Ce qui caractérise les coupes au point de vue histologique, c'est la violence de la congestion.

Loin de trouver des alvéoles remplis d'un exsudat fibrineux, et semblables les uns aux autres, on trouve la majeure partie des alvéoles gorgés de globules rouges au point de ressembler aux coupes des vaisseaux sanguins. De place en place on trouve quelques alvéoles remplis de leucocytes. Les cloisons inter-alvéolaires respectées ont encore en certains points gardé leur épithélium. C'est dans les alvéoles qu'on retrouve quelques diplocoques. Pas d'autres microbes.

Dans le rein quelques lésions épithéliales légères des tubuli contorti.

Le foie présente une légère vésiculation graisseuse.

Examen bactériologique. — *Suc pulmonaire sur agar.* — Colonies multiples de bactérium coli (cultures sur bouillon, lait, gélatine, méthode de Gram).

Sang du cœur. — Tube de lait anaérobie. Le diplocoque non capsulé. — Tube de bouillon anaérobie stérile.

Liquide céphalo-rachidien. — Tube de lait anaérobie. A peine quelques diplocoques. Mais des réensemencements faits sur gélatine et sur agar ont donné des belles colonies blanches et rondes du diplocoque non capsulé et des colonies bien plus fines, transparentes, de streptocoque.

Tube de bouillon anaérobie. Après séparation, nous avons pu séparer et obtenir en culture pure, du bactérium coli, du streptocoque et le diplocoque.

Il nous reste à parler d'une malade également très intéressante par la forme migratrice qu'ont présentée ses foyers de broncho-pneumonie et dont voici l'observation complète :

Obs. VI. — *Broncho-pneumonie à foyers multiples. Septicémie à diplocoques. Mort.*

La nommée Louise L..., âgée de 44 ans, est entrée le 15 décembre, salle Laennec, lit n° 37.

Rien de spécial dans ses antécédents héréditaires.

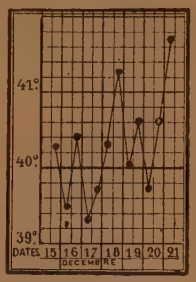
Dans ses antécédents personnels, on ne relève aucune maladie antérieure. La malade s'est toujours bien portée, elle ne tousse pas, n'a pas maigri dans les derniers mois qui précèdent sa maladie. On ne retrouve aucun signe d'éthylisme.

Réglée à 18 ans, elle a eu sept enfants.

La malade était fatiguée depuis une semaine, quand, le 4 décembre, dans la journée, elle ressent de petits frissons répétés; elle ressentait également un point de côté d'intensité moyenne. Le même jour s'installait une diarrhée qui n'a jamais cessé. Notons cependant que la malade s'est purgée le deuxième jour de sa maladie, ce qui enlève au symptôme diarrhée une part de sa valeur.

Du 4 décembre au 15, la malade est demeurée chez elle. D'après les renseignements qu'elle fournit, et les traces de deux vésicatoires qu'elle porte, il semble qu'elle ait eu un foyer d'abord situé dans la fosse sous-épineuse droite, puis dans la fosse sus-épineuse.

Le 15, lorsque nous l'examinons, nous sommes frappé de l'état adynanique qu'elle présente. Le thermomètre marque 40°, le pouls est à 120, la diarrhée est fétide et intense, la rate grosse, le facies plombé, les regards éteints et la langue desséchée. Dans la poitrine, quelques râles sibilants peu abondants, mais en avant, sous la clavicule droite, le murmure vésiculaire a disparu et on entend un souffle très intense que viennent couvrir, après la toux, des bouffées de râles sous-crépitants très secs.



Traitement: Bismuth. Acétate d'ammoniaque. Extrait de quinquina. Ventouses sèches. Inhalations d'oxygène.

Les jours suivants, la situation reste identique. Le quatorzième jour (18 décembre au soir) la base droite devient le siège d'un foyer de râles sous-crépitants et le thermomètre atteint 41°,3.

Le 19, la langue est rôtie, la malade commence à délirer la nuit; le jour, elle devient incapable de répondre aux questions posées; elle se fatigue vite et finit par répondre à des questions imaginaires.

Le 20 au matin, on constate une diminution considérable du murmure vésiculaire dans toute la base gauche. Malgré la diminution de la diarrhée, la situation empire, le délire est continu, la langue est tremblante, rôtie; la rate reste grosse. Le cœur bat normalement, les battements sont nets et bien marqués.

Le soir on constate que la base gauche est occupée par un bloc de splénisation, matité, bronchophonie, exagération des vibrations thoraciques, souffle tubaire, bouffées abondantes de râles sous-crépitants.

Le 21 au matin, le thermomètre atteint 41°,7. Malgré la caféine, le cœur est touché, le pouls est petit, filiforme, irrégulier, la malade entre dans le coma et meurt à 9 heures et demie sans connaissance.

Le sang de l'avant-bras, mis en culture le 18 décembre, a donné

sur gélose aérobie une nappe légèrement opaline parsemée d'une pluie de cultures légèrement blanchâtres, rondes, ayant un demi-millimètre de diamètre. L'examen direct, la méthode de Gram, les cultures sur lait, gélatine, bouillon, ont montré les caractères du diplocoque non capsulé.

Les tubes de lait et de bouillon, en anaérobie, sont restés stériles.

Autopsie. — Elle est pratiquée vingt-quatre heures après la mort.

Le *cerveau* est légèrement congestionné. Le liquide céphalo-rachidien est abondant.

Le *foie* présente de la périhépatite au niveau de la face supérieure du lobe droit. Sa consistance est molle. A la coupe il a l'aspect d'un foie gras. Poids, 1,600 gr.

Poumons. — Adhérences pleurales légères à droite dans toute l'étendue de la plèvre. Peu d'adhérences à gauche. Les ganglions du hile, anthracosiques, ne sont pas augmentés de volume.

Le poumon droit pèse 600 gr. Le sommet crépite sous le doigt et n'offre plus qu'une très légère congestion. La base est très congestionnée, la coupe laisse sourdre des gouttelettes de sang. Néanmoins le tissu surnage dans la cuvette.

Le poumon gauche pèse 700 gr. Il paraît très congestionné. A la palpation toute la base est transformée en un bloc dur et compact. D'abondantes fausses membranes pleurales récentes recouvrent cette base.

A la coupe on constate une splénisation compacte avec, de place en place, des noyaux irréguliers de 1 à 3 centim. dans les différents sens et marquant la tendance du foyer à la suppuration. La section des petites bronchioles laisse sourdre des gouttelettes de pus.

Cœur. — Poids, 330 gr. La valvule mitrale est légèrement scléreuse. Aucune trace d'endocardite. Les autres orifices sont normaux.

La *rate* est molle, légèrement congestionnée; elle pèse 170 gr.

Reins. — Le droit pèse 180 gr. ; le gauche, 185 gr. La capsule est facilement détachable. La seule altération que montre la coupe est un aspect légèrement graisseux.

Le *pancréas* semble normal.

Des morceaux des différents viscères ont été placés dans l'alcool et le liquide de Müller pour être inclus dans la paraffine et étudiés histologiquement.

Le suc pulmonaire, le sang du cœur, le liquide céphalo-rachidien ont été ensemencés sur gélose (aérobie), sur lait et bouillon (méthode anaérobie).

Examens bactériologiques. — Le lendemain sur le tube d'agar, nous trouvons de belles colonies blanches de diplocoque que nous avons repiquées sur différents milieux et des colonies plus opa-

ques d'un bacille mobile qui nous a donné les réactions du bactérium coli commune.

Sang du cœur. — Dans le tube de lait, un bacille ayant des mouvements légers d'oscillation et des coques qui ont été repiqués sur gélose ; on a retrouvé un gros bacille légèrement mobile prenant le Gram, liquéfiant peu rapidement la gélatine et se sporulant de la même manière que le bacillus anthracis dont au premier abord il a l'aspect.

Ce bacille repiqué sur gélose a donné des calories blanches, légèrement saillantes, présentant 5 à 6 millim. de diamètre.

Le tube de bouillon est resté stérile.

Liquide céphalo-rachidien. — Le tube de lait est resté stérile.

Le tube de bouillon nous a montré des formes de coques, diplocoques et des tétragènes en grande abondance. Une prise de ce tube a servi à ensemencer deux tubes de gélose qui ont été repiqués sur gélatine.

Examens histologiques. — *Foie.* — La coupe présente l'aspect du foie normal avec quelques cellules graisseuses assez rares.

Reins. — Glomérules sains. Pas d'altération des tubes collecteurs. Légères altérations des cellules des tubes contournés dont le noyau reste bien coloré.

Poumon. — Les cloisons alvéolaires sont respectées. L'alvéole distendu est rempli par un exsudat granuleux et fibrineux riche en cellules épithéliales, et contenant également des leucocytes. Pas de nodules péribronchiques. Mais la lésion n'est pas uniforme. Il y a eu quelques points de congestion avec des alvéoles farcis de globules rouges.

Les coupes colorées à la thionine et à la méthode de Weigert ont montré des bacilles les uns prenant le Gram, les autres ne le prenant pas et qui sont sans doute ceux retrouvés dans les cultures. En plus il y a quelques diplocoques et quelques chaînettes rares et courtes de streptocoques.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Ce qui se dégage de nos observations, c'est que nos malades ont succombé à une affection causée par un diplocoque non capsulé et dont nous avons donné les caractères au fur et à mesure des observations.

Mais ce qu'il faut noter, c'est que dans nos cas, nous avons pu isoler à l'autopsie, en même temps que le diplocoque, des chaînettes de streptocoques. Dans notre dernière observation,

la seule où l'autopsie ne nous ait pas donné des cultures de streptocoques, nous en avons retrouvé sur les coupes colorées à la thionine.

Si donc nous n'avions pas fait de cultures du sang pendant la vie, nous en aurions conclu, prenant le microbe de l'infection secondaire, pour le microbe de l'affection, qu'il s'agissait ici de broncho-pneumonies à streptocoques et ne pouvons-nous pas, malgré l'insuffisance en nombre de nos cas, dire que le streptocoque joue peut-être dans les affections des voies respiratoires, au moins dans nos cas étudiés, un rôle analogue à celui du bactérium coli dans les affections de l'abdomen.

Tous nos malades, d'autre part, ont présenté un ensemble de symptômes généraux rappelant l'affection grippale. L'évolution clinique des foyers se succédant et se remplaçant rapidement, la variété des lésions pulmonaires, splénisation, alvéoles hémorrhagiques, hépatisation, donnaient à ces maladies une allure spéciale bien différente de la vraie pneumonie franche.

Nous ne pouvons nous prononcer avant de nouvelles recherches.

Enfin, qu'on nous permette un dernier détail. Désireux de vérifier notre technique (nos prises de sang dans la veine ont été faites sans pointe de feu, après un nettoyage complet de la peau ; depuis nous avons trouvé plus simple et moins pénible d'appliquer une pointe de feu) nous avons ensemencé le sang de deux syphilitiques, d'une malade atteinte de tuberculose au début et d'une malade de 46 ans présentant une pneumonie vraie du sommet droit et qui a guéri. Tous ces ensemencements sont restés stériles.

TABLEAU DES CARACTÈRES DU DIPLOCOQUE NON CAPSULÉ

Caractères généraux. — Diplocoque non capsulé, en 8 de chiffre.

Prend le Gram, se colore facilement par les différents réactifs.

Pousse mieux en milieux aérobies, qu'en anaérobies, et sur milieu solide que liquide.

Bouillon. — Trouble uniformément le bouillon, avec quelquefois formation d'une légère pellicule sur les bords du tube.

Gélatine. — Ensemencé en strie, forme le long de la strie une bande étroite blanche, peu saillante qui atteint deux millimètres. La gélatine n'est pas liquéfiée. Ensemencé en piqûre, forme, le long de sa piqûre, une ligne blanche, sans formation de clou.

Gélose. — Se présente en colonies rondes peu saillantes et d'une blancheur remarquable. Ensemencé en strie, il se développe sous la forme d'une traînée blanche. Quelquefois, de part et d'autre de la traînée blanche on trouve un vernis opalin qui forme bordure sans que cette apparence puisse être donnée comme caractéristique.

Lait. — Le lait est coagulé ; le caillot se rétracte ; il se forme un exsudat séreux, transparent.

Pomme de terre. — Le diplocoque forme un vernis opalin à la surface de la pomme de terre où il pousse mal.

Réaction biologique. — La souris inoculée avec les crachats est morte de septicémie à diplocoques en soixante heures.

Une seule fois, avec une culture, nous avons obtenu la mort de la souris.

Le lapin supporte sans souffrir les inoculations.

Ce tableau nous montre que le diplocoque non capsulé, outre ses caractères généraux, diffère dans les cultures des :

Staphylocoques, parce qu'il ne liquéfie jamais la gélatine, etc...

Streptocoques, parce qu'il donne des colonies, sur milieux solides, rondes, blanches, de 2 à 3 millim. de diamètre ; ne donne pas de chaînettes, parce qu'il ne donne pas d'érysipèle au lapin, etc. ;

Pneumocoques, parce qu'il pousse sur gélatine, etc...

Il est impossible de le confondre avec le bacille de Friedlander dont la culture en clou est bien connue, ou avec le bacille de Pfeiffer (1), qui exige des conditions très spéciales de culture, que nous étudions plus loin.

(1) Au moment où nous avons fait ce travail, nous ne nous sommes pas préoccupé de rechercher systématiquement le bacille de Pfeiffer. Étant donnés les caractères des cultures de ce bacille dans les cultures rendues impures (Grassberger et Meunier), il nous semble probable que notre attention eût été dirigée de ce côté par l'examen de nos tubes, s'il avait existé des colonies géantes. G. R.

Hôpital des Enfants-Malades. — Laboratoire de M. le Pr Grancher

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES SUR LA BRONCHO-PNEUMONIE INFANTILE

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUE

I. — *La ponction du poumon.*

Etant donné que les moyens d'exploration physique permettent de préciser le siège des lésions pulmonaires d'une façon presque absolue ; étant donné que les foyers pulmonaires fourmillent de microbes pathogènes, l'idée de la ponction du poumon devait naturellement se présenter à l'esprit des différents observateurs.

Elle devait permettre d'obtenir le microbe avec toute sa virulence et surtout d'éviter les infections secondaires agoniques ou cadavériques. De plus, la technique en est simple ; la voici :

Pour pratiquer la ponction du poumon il faut préparer une seringue stérile.

Nous nous servons d'une seringue toute en verre ; celle que nous employons est le modèle de la maison Lüer. Les seringues en verre ont l'avantage de pouvoir se stériliser au four Pasteur

et à l'autoclave à 120°, ce qui donne toute sécurité. Nous mettons notre seringue contenant encore quelques gouttes d'eau dans un tube à essai stérilisé; nous y adaptons une aiguille en platine iridié ayant la longueur de la grande aiguille de la seringue de Pravaz, mais seulement le diamètre de la petite, et nous ne faisons la stérilisation qu'au moment de pratiquer la ponction.

La peau étant nettoyée chirurgicalement, nous appliquons une pointe de feu assez profonde, par laquelle passe notre aiguille; on en limite la pénétration à un centimètre environ de la plèvre [Pr Grancher] et on exerce une traction modérée sur le piston de la seringue.

Ainsi sont aspirées quelques gouttes de sérosité sanguinolente qui servent à ensemencer les tubes de culture. Il est nécessaire de faire également des examens sur lamelles du liquide retiré.

Avant d'établir les avantages et les inconvénients de la méthode, il est urgent d'en établir l'innocuité. En sa faveur nous avons les affirmations de M. le professeur Grancher, qui dans une leçon sur les pleurésies purulentes déclarait cette année-ci la ponction du poumon inoffensive.

M. Queyrat, dans le Traité des maladies de l'enfance émet le même jugement.

Meunier, que nous aurons l'occasion de citer souvent, Gastou et Renard, Renard dans sa thèse sur la broncho-pneumonie intestinale pensent de même. En toute sincérité, je veux rapporter ici un incident d'une ponction pulmonaire.

Il s'agit de l'enfant qui fait l'objet de ma troisième observation.

Pendant que je pratiquais la ponction, je fus étonné de voir ma seringue se remplir de sang. En même temps l'enfant eut une hémoptysie qui m'effraya beaucoup mais qui fut peu abondante et cessa rapidement. Le cours de la maladie ne fut modifié en rien, l'enfant succomba quarante-huit heures plus tard et l'autopsie nous montra que les deux poumons étaient le siège d'une broncho-pneumonie suppurée.

Au niveau de la piqûre du poumon, qui se voyait facilement

sur le cadavre, existait un caillot en forme de nappe de quelques centimètres de diamètre, et d'un millimètre d'épaisseur environ, indiquant qu'une petite quantité de sang s'était répandue dans la plèvre. Les coupes du poumon montrèrent que la charpente alvéolaire était profondément atteinte.

C'est à cette destruction des fibres élastiques, à la suppression du retrait du tissu pulmonaire que j'attribue l'hémorrhagie ; mais je dois reconnaître que je m'étais servi d'une aiguille en acier stérilisée depuis plusieurs jours et qui présentait vers la pointe de légères altérations.

Depuis cet accident je me suis servi des aiguilles décrites plus haut et je n'ai jamais eu la moindre inquiétude.

Bien que cet accident soit le seul qui me soit arrivé ; bien que même dans ce cas il est impossible de croire qu'il ait avancé ou provoqué la mort, il serait de nature à faire repousser, comme le voulait M. Netter, la ponction du poumon si elle ne présentait de sérieux avantages. Disons tout de suite qu'elle présente au point de vue scientifique quelques inconvénients.

Chez l'enfant qui ne crache pas, la ponction du poumon seule peut établir la nature du microbe pathogène, et si ce fait actuellement ne peut que fixer le pronostic, nous devons aspirer au moment où il fixera notre thérapeutique. Mais surtout elle permet de dépister les pleurésies séreuses ou purulentes.

Au mois de juillet dernier, entrait à la salle Parrot une fillette qui présentait à la base droite un foyer de matité avec des râles fins crépitants, éclatants sous l'oreille. La ponction du foyer nous montra l'existence d'une pleurésie séro-fibrineuse.

Fréquemment il arrive que des foyers de pleurésie purulente passeraient inaperçus sans l'exploration à la seringue, et si l'on songe aux dangers que court un enfant qui porte une pleurésie purulente méconnue, on reconnaîtra sans peine que ces dangers sont bien plus grands que ceux de la ponction pulmonaire qui se trouve ici non seulement permise mais exigée.

Je dois dire que la ponction du poumon n'a pas répondu à toutes mes espérances au point de vue bactériologique. Il existe

là deux sortes de difficultés : d'une part, il faut éviter les microbes de la peau, ce qui rend presque indispensable l'emploi de la pointe de feu, ainsi que nous l'ont montré nos explorations et que l'a bien établi Le Damany dans sa thèse. De là, grande difficulté à tenir l'enfant tranquille.

De plus, la ponction du poumon est aveugle. Si l'aiguille ne pénètre pas dans le foyer, il peut se faire que les tubes restent stériles et que l'on soit porté à faire une erreur de diagnostic ; ou même l'aiguille peut ne ramener que des saprophytes et induire également en erreur.

Ce n'est pas une raison pour rejeter une méthode, qui, comme toute méthode, peut donner, dans beaucoup de cas, d'excellents résultats, mais ce serait une erreur à notre avis de la considérer comme la méthode absolue d'étude des lésions du poumon, et nous lui préférons au point de vue scientifique, les prises faites à l'autopsie qui nous mettent sous les yeux le foyer même, et nous permettent de suivre une technique plus rigoureuse.

II. — *Asepsie de l'alvéole.*

A la ponction du poumon se rattache une question importante, celle de l'asepsie de l'alvéole pulmonaire normal pendant la vie et après la mort. Il est évident que si l'on démontre que les différents microbes que nous considérons comme pathogènes peuvent habiter le lobule normal, leur présence constatée dans le lobule malade perd considérablement de son importance sous les réserves suivantes : il faut que le microbe ait la même virulence et existe en égale proportion, et c'est là que se manifeste l'utilité du principe adopté par mes camarades du laboratoire du Professeur Grancher, de toujours faire les premiers ensemencements sur milieux solides, qui jugent, outre la présence, le nombre des microbes retirés des foyers ; sinon on sera conduit à admettre, tout simplement, que certains microbes peuvent vivre en saprophytes dans l'alvéole pulmonaire ainsi que dans la gorge et les voies respiratoires supérieures. Même dans ce cas

n'y a-t-il pas une différence considérable entre la présence de quelques individus microbiens dans un organe non modifié et leur pullulation au sein des lésions de broncho-pneumonie.

Cette asepsie de l'avéole pendant la vie est certaine et admise par les auteurs. Mais à l'autopsie il n'en est pas de même.

Cependant nous ne croyons pas que la valeur des recherches bactériologiques dans les affections pulmonaires soit atteinte par les conclusions que le Docteur Beco donne dans un article sur « la flore bactérienne du poumon » publiée dans les *Archives de Médecine expérimentale* (mai 1899).

Voici ses conclusions :

1° Les voies respiratoires inférieures chez l'homme sain peuvent être stériles.

2° Fréquemment dans les poumons indemnes de toute altération morphologique apparente, on rencontre des espèces pathogènes le plus souvent isolées.

3° Les espèces pathogènes sont précisément celles qui sont considérées comme les agents habituels des diverses infections broncho-pulmonaires, à savoir, par ordre décroissant de fréquence, le pneumocoque, le streptocoque, plus rarement les staphylocoques.

4° Il est probable que pendant les dernières heures de la vie, à la faveur de l'agonie et proportionnellement à la longueur de celle-ci, il se fait une extension de la flore des voies aériennes supérieures jusque dans les parties profondes de l'arbre respiratoire. C'est là un fait dont on doit tenir compte dans l'analyse bactériologique du poumon à l'autopsie.

5° Dans les conditions habituelles cette extension ne se fait pas après la mort.

6° Chez l'homme comme chez les animaux il peut se produire, après la mort, une réduction des espèces microbiennes primitivement associées au sein du tissu pulmonaire.

7° Dans le poumon sain, on ne rencontre pas le bacille tuberculeux.

Le travail de Béco ne vise que les autopsies et nous avons toujours cherché, à l'exemple de Meunier, Gastou, Renard, etc., le contrôle de la ponction faite pendant la vie.

Du reste, il est difficile d'être convaincu par le travail de Béco et nous n'en voulons comme preuve que l'analyse de ses six premières observations tendant à montrer qu'en cas de mort rapide d'individus normaux on peut, à l'autopsie, obtenir des cultures de microbes pathogènes par ensemencement des poumons.

Le cas n° 1 est celui d'une femme morte d'hémorrhagie foudroyante; son poumon est stérile.

Comment s'étonner que le houilleur de l'observation II, tué d'une plaie pénétrante au cœur, et autopsié ving-trois heures après la mort, ait fourni des cultures de streptocoques par l'ensemencement du poumon?

De même la malade n° III meurt d'avortement criminel et, douze heures après la mort, le poumon contient du pneumocoque.

M. Louis V..., 55 ans, maçon (obs. IV), fait une chute sur le crâne; son poumon est stérile.

Il nous semble impossible de considérer comme normaux les poumons d'une malade de 63 ans (obs. V), atteinte d'insuffisance mitrale en première rupture de compensation, et la présence du pneumocoque dans le poumon indique seulement quels liens étroits relient les phénomènes mécaniques et infectieux dans l'évolution du poumon cardiaque.

Le malade du cas n° VI a un mal de Pott dorsal supérieur; son poumon donne des cultures de pneumocoque.

En somme, tous ces malades portaient en eux-mêmes une cause d'infection (1).

(1) Wurtz et Hermann. *Archives de Médecine expérimentale*, 1891.
Marfan et Léon Bernard. *Presse médicale*, 15 novembre 1899.
Achalme et Rosenthal. Recherche sur les anaérobies de 30 cadavres (*loco citato*).

III. — *Mise en culture à l'autopsie.*

Dans quelques cas nous avons pu pendant la vie, avec un tampon d'ouate hydrophile monté sur une pince à forcipressure recueillir, dans la gorge, du pus après les quintes de toux, faire des examens sur lamelles et inoculer à la souris. Mais nos recherches ont surtout été faites avec les ensemencements faits à l'autopsie.

Après l'ouverture du corps et l'ablation du plastron costal, nous incisions le péricarde ; puis, nous brûlions avec la lampe métallique la surface du cœur. Une pipette introduite dans les ventricules permet d'aspirer un centim. cube de sang qui est répandu à la surface d'un tube de gélose simple. Ce tube servira à réensemencer des tubes de gélose sanglante.

Le poumon étant retiré, nous déterminons à la flamme un étranglement près de l'extrémité de la partie effilée de la pipette, et nous la rompons en cet endroit. Puis, après stérilisation de la surface du poumon, nous enfonçons la pipette dans le cœur du foyer et nous aspirons. C'est avec la sérosité aspirée que nous ensemençons le premier tube. Nous faisons ensuite les dilutions nécessaires, après examen sur lamelles.

Lorsque nous n'avions pas de tubes ensanglantés préparés d'avance, nous les ensanglantions sitôt après l'ensemencement, et nous les laissions environ vingt minutes inclinés, à l'étuve ; nous les mettions ensuite dans la position verticale.

Il nous a suffi en général de 4 tubes ; rarement le premier était utilisable : les colonies y étaient trop serrées ; mais le deuxième et le troisième permettaient de faire les séparations de germe, et souvent le quatrième nous donnait une culture pure d'un des organismes pathogènes.

Avec des dilutions de germe ainsi faites, nous pouvions faire aisément nos séparations de germe en puisant dans nos tubes avec le fil de platine fin légèrement coudé en baïonnette à sa partie terminale, ce qui permet d'arriver perpendiculairement sur les colonies.

Selinek, cité par Grassberger, a indiqué un procédé utilisable pour faire des prises dans les tubes sous le microscope.

Il chauffe à blanc un fil de platine mince et l'étire jusqu'à la séparation par une traction modérée; on obtient ainsi deux fils de platine très pointus et bons à faire des prises délicates.

IV. — *Agar-sang et agar-hémoglobine.*

Le milieu de culture que nous avons systématiquement employé est le tube de gélose ordinaire additionnée de sang ou d'hémoglobine.

Nous avons fabriqué notre gélose en en vérifiant soigneusement l'alcalinité à deux reprises, soit en passant par le stade du bouillon, soit en utilisant un procédé rapide que nous a enseigné Veillon.

La gélose était conservée en tubes gardés debout. Au moment de nous en servir, nous la faisions bouillir au bain-marie et la laissions refroidir sous l'inclinaison nécessaire. En ayant soin de ne fabriquer qu'une quantité moyenne de tubes, on obtient une gélose ayant une surface toujours humide et donnant d'excellents résultats (Veillon).

Pour ensanglanter les tubes on peut soit répandre à la surface des tubes de gélose directement le sang, soit recueillir le sang dans un récipient d'où on le répartira dans les tubes. Enfin on peut faire arriver le sang dans des tubes de gélose fondue et refroidis sans être recoagulés, tubes qu'on laissera se prendre ensuite dans une position favorable : c'est le procédé décrit par Bezançon et Griffon.

Nous avons utilisé d'une façon générale pour avoir des réserves de sang, les tubes servant aux cultures sur pommes de terre, ces tubes sont stérilisés au four Pasteur après que l'on a rempli de perles de verre l'ampoule inférieure, puis stérilisés à nouveau à l'autoclave à 120° après addition d'eau distillée.

Il suffira, après avoir introduit le sang, d'agiter pendant quel-

ques minutes pour que grâce aux perles de verre sur lesquelles se fixe la fibrine, on obtienne une solution d'hémoglobine dans l'eau, prête à servir aux cultures.

Le sang lui-même peut être emprunté soit à l'homme, soit aux différents animaux de laboratoire.

Chez l'homme, il existe deux procédés, que l'on peut désigner sous le nom de procédé du doigt, et procédé de la ponction de la veine.

Le procédé du doigt a l'avantage considérable d'être extemporané, rapide et de n'exiger aucun aide puisque l'opérateur prend le sang sur lui-même, il a l'inconvénient d'être d'une pratique délicate ; cependant nous devons dire qu'il nous a été enseigné par notre chef de clinique et ami J. Hallé qui en obtient toujours de bons résultats. Le voici : on pratique mécaniquement avec une brosse et une pierre ponce le nettoyage de la région préunguéale de la face dorsale d'un doigt de la main gauche. Savonnage consécutif, nettoyage au sublimé, à l'alcool, à l'éther et à l'eau bouillie.

Avec la main droite, on comprime alors le doigt nettoyé en l'exprimant pour ainsi dire de la base à la phalangette. Quand le doigt est congestionné, piquer la région préunguéale avec une aiguille stérile, faire sourdre le sang par pression du doigt et aspirer le sang sur place avec une pipette stérilisée préparée comme il a été dit plus haut.

Le procédé de la ponction de la veine est plus délicat. C'est ce procédé que l'on doit employer pour mettre le sang en culture. On nettoie chirurgicalement la région antérieure du coude d'un malade ou d'un aide. On applique une bande de toile à la région moyenne du bras, de façon à faire gonfler les veines du pli du coude. On applique ensuite, soit sur la veine même, soit à côté de la veine (il suffira ensuite de faire glisser la peau) une pointe de feu avec l'aiguille fine du thermocautère. Par cette piqûre, on ponctionnera la peau avec l'aiguille de la seringue stérile employée. Le sang sitôt aspiré est mêlé à l'eau du tube à pomme de terre.

Enfin, en hiver, on peut prélever le sang dans le cœur à l'autopsie. Il faudra vérifier l'asepsie de ce sang.

A cause de sa richesse en hémoglobine, à cause aussi de sa très grande instabilité chimique, le sang de pigeon est très recherché. On le prend dans les veines axillaires de l'oiseau, ce qui permet de le laisser guérir et de le garder pour des prises répétées.

Il suffit d'arracher quelques plumes à la naissance de l'aile pour faire apparaître de grosses veines. Après nettoyage de la peau, on ponctionne avec une pipette flambée, ou une seringue stérile, et on se hâte de mettre le sang dans le tube à pomme de terre, à cause de sa coagulation rapide.

Pendant notre travail au laboratoire de M. le professeur Grancher, M. Dembinski faisait des recherches sur la phagocytose dans la tuberculose aviaire, qui ont paru dans les Annales de l'Institut Pasteur. Plusieurs fois nous avons renouvelé notre provision de sang dans le cœur des cobayes qu'il venait de sacrifier.

Il est facile de faire dans la veine fémorale du chien de nombreuses prises de sang.

Chez le cheval, Grassberger a utilisé le caillot aseptique après les saignées fréquentes des Instituts antidiphtériques.

L'animal le plus facile à manier est le lapin.

On peut prendre le sang, soit dans les veines marginales de l'oreille, par ponction directe à la seringue, soit dans les carotides, et dans ce cas, nous verrons qu'il existe deux procédés distincts.

Voici le dispositif employé : L'animal étant fixé sur le dos, sur la table à opération, on coupe aux ciseaux les poils de la région du cou et on pratique le nettoyage chirurgical de la région. Ceci fait, on incise sur le milieu d'une ligne passant par les angles de la mâchoire jusqu'au sternum; on sectionne sur la ligne médiane les aponévroses jusqu'à la trachée. A ce moment, on prend la sonde cannelée, et en dégageant la partie latérale de la trachée on fait saillir la carotide, accompagnée du

pneumogastrique et du nerf de Cyon, que l'on sépare de l'artère.

Il faut alors dénuder l'artère sur la plus grande étendue possible, et passer sous elle trois fils de catgut. L'un, le supérieur, est lié immédiatement, il sert à empêcher l'hémorrhagie par le bout superficiel après ouverture de l'artère, — le deuxième sera lié sur la canule, — le troisième, inférieur, servira à une ligature provisoire, qui permet d'opérer sans perdre une goutte de sang. Cette ligature provisoire se fera, soit en relevant simplement le catgut qui comprimera la carotide, soit en serrant l'artère par une pince à forcipressure, garnie de caoutchouc, posée sur les deux bouts du catgut.

On fait alors aux ciseaux une ponction à l'artère, et on introduit sans hémorrhagie un petit appareil formé d'une canule mousse coupée en biseau, à laquelle est adapté un tube de caoutchouc sur lequel est posée une pince à forcipressure. Après avoir lié le catgut sur la canule et levé la pince qui retient le catgut inférieur, le sang pénètre dans le tube de caoutchouc et on le recueille dans les tubes préparés.

On peut également recueillir le sang du lapin dans un flacon d'Erlenmeyer. La coagulation permet de séparer le sérum qui est utilisé pour obtenir en milieu liquide le pneumocoque capsulé (Bezançon et Griffon). Mais si on laisse le sérum et le caillot en contact, j'ai observé que le sérum redissolvait une forte proportion d'hémoglobine, et ce sérum chargé d'hémoglobine est essentiellement apte à être ajouté à la gélose, car il constitue un milieu gélose-sérum-hémoglobine particulièrement riche.

Voici maintenant le procédé qu'ont décrit Bezançon et Griffon (*Société de Biologie*, 4 février 1899) : « Dans des tubes contenant de la gélose fondue dans une certaine quantité de bouillon et maintenue liquide au bain-marie, on reçoit aseptiquement le sang au sortir de l'artère de l'animal ; on fait le mélange en évitant de secouer le tube ; on le pose sur un plan incliné : en se refroidissant la masse de gélose emprisonne le

sang dont on l'a additionnée. On a ainsi un terrain de culture où, grâce au substratum de gélose qu'on lui a fourni, le sang constitue, sans être modifié, un milieu solide utilisable. »

« Pour que ce milieu ait plus de consistance, la gélose est ajoutée au bouillon dans la proportion de 2 p. 100 ; on l'additionne, d'autre part, de 6 p. 100 de glycérine. »

On peut aussi utiliser le procédé suivant :

Après avoir retiré le sérum d'un flacon d'Erlenmeyer rempli de sang de lapin, on peut verser sur le caillot une légère quantité d'eau distillée, stérilisée à l'autoclave. Cette eau dissoudra l'hémoglobine du caillot et donnera une solution aqueuse riche en hémoglobine apte à être employée. C'est le procédé du lavage du caillot, qui est particulièrement simple et m'a donné des résultats remarquables.

Vogel, en Allemagne, a décrit un procédé qui consiste à recevoir dans de l'agar bouillant une solution d'hémoglobine. Le tube d'agar est ensuite incliné et se coagule dans une position favorable. Mais, par ce procédé, l'hémoglobine est détruite, et nous n'avons eu que de mauvais résultats.

On voir combien sont multiples les procédés pour obtenir l'hémoglobine ou le sang. De toute façon, et à titre de vérification, il sera indispensable d'ensemencer un tube de bouillon avec chaque tube hémoglobinifère obtenu. C'est le seul moyen d'éviter des accidents fâcheux dans les recherches.

Il faut maintenant transformer le tube de gélose ordinaire en tube d'agar sang ou d'agar hémoglobine. La manœuvre est simple : avec une pipette stérile, on aspire un ou deux centim. cubes de la solution sanguine que l'on répand sur la surface de la gélose ; on laisse hors de l'étuve le tube de gélose incliné d'une façon convenable, si bien que toute la superficie s'imbibe d'hémoglobine et que le tube pourra s'ensemencer et servir à des séparations de germe, comme un tube de gélose ordinaire.

Pour aspirer la solution d'hémoglobine, on utilise soit des pipettes fraîchement étirées, soit des pipettes effilées de façon

que la partie étirée ait environ un demi-millim. de lumière. Au moment d'utiliser la pipette, on la flambe en la tenant à ses deux extrémités, et on détermine ainsi l'amincissement d'une partie située près de la pointe. En courbant la pipette, après refroidissement on la casse en ce point. Il est inutile d'attendre le refroidissement complet du verre.

Les recherches de Grassberger, que nous avons vérifiées, et les cultures que nous avons faites nous ont montré qu'une température de 55° n'altérait pas les propriétés de culture de l'hémoglobine, pourvu qu'elle ne fût pas maintenue plus d'une heure à cette température.

Il est facile d'adopter le milieu d'agar-sang à la recherche des anaérobies, en la pratiquant soit par la méthode de Zuber-Veillon, soit par d'autres procédés.

On sait que Zuber et Veillon, reprenant la méthode de Liborius, ont décrit dans les *Archives de Médecine expérimentale* (1894) un procédé qui consiste à employer des tubes de gélose sucrée contenant une colonne de gélose de 10 à 15 centim., et que l'on ensemence après avoir laissé refroidir sans se coaguler la gélose que l'on a fait fondre au bain-marie.

Dans la colonne de gélose se développent les colonies que l'on ira cueillir avec une pipette pour se livrer aux autres recherches. Il est aisé, lorsque la gélose est presque refroidie et avant l'ensemencement, d'introduire dans le tube une pipette d'une solution d'hémoglobine que nous avons décrite.

Ce procédé permet l'emploi d'un milieu spécial à la recherche des anaérobies et il est probable, a priori, qu'il permettra de trouver des espèces qui ont, dans la série anaérobie, les mêmes exigences que le gonocoque ou le bacille de Pfeiffer.

Pour faire les contrôles des cultures de microbes exigeant les milieux à sang, nous préférons nous servir de bouillon simple, et non de gélose ordinaire. Voici pourquoi : en faisant un ensemencement large, ainsi qu'il doit être fait pour tout contrôle, sur gélose ordinaire, on risque d'entraîner avec la prise suffisamment d'hémoglobine pour que le repiquage soit douteux ou même

positif. Ce sont de tels apports de matériaux utiles qui ont permis, par exemple à *Macaigne*, de cultiver le gonocoque sur gélose simple. Un ensemencement fait dans ces conditions resterait négatif sur le bouillon, à cause de la dilution extrême de l'hémoglobine ajoutée.

V. — *Le tube d'Achalme.*

Nous avons employé en outre les milieux usuels, bouillon, gélatine, lait, sérum liquide et gélatiné de divers animaux, en particulier du sérum de cheval que M. Marmorek a eu l'amabilité de mettre à notre disposition, pomme de terre, etc...

Nos tubes de gélose ascite ou gélose sérum ont été préparés soit en mélangeant du liquide ascitique à de la gélose fondue et refroidie, soit en répandant à la surface de l'agar l'ascite ou le sérum et en laissant le tube incliné pendant une heure avant l'ensemencement.

C'est là un procédé extemporané très pratique et dont nous avons retiré de bons résultats.

Nous avons aussi utilisé comme milieux liquides le sérum hémoglobique obtenu comme il est dit plus haut, et la solution aqueuse d'hémoglobine : milieux excellents, surtout le premier et sur lequel nous reviendrons.

La recherche des microbes anaérobies a été faite soit par le procédé du tube de Zuber-Veillon, soit par le procédé simplifié par Achalme.

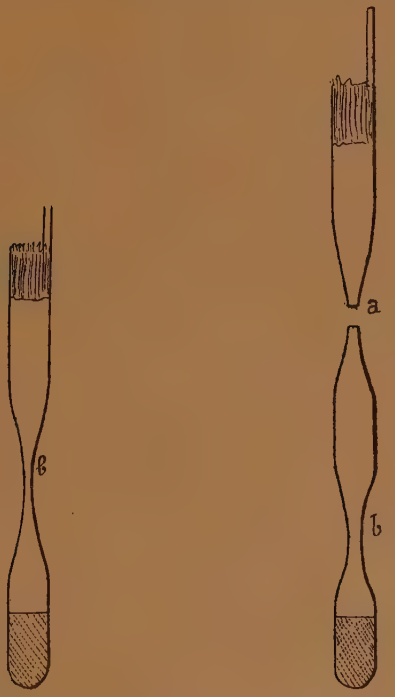
Voici ce dernier procédé ; il s'applique essentiellement aux cultures sur milieu liquide.

Un tube ordinaire de lait, bouillon ou sérum liquide est ensemencé, puis on flambe à la soufflerie sa partie moyenne que l'on étire après l'avoir retiré de la flamme lorsque le verre se ramollit, de façon à produire une partie amincie séparant le fond du tube de sa partie supérieure.

Cette portion amincie doit avoir environ deux millimètres de diamètre (*b*).

En chauffant la partie supérieure on détermine un deuxième rétrécissement (*a*) et le tube se présente alors de la façon suivante.

Le fond, rempli de liquide, communiquant par une partie amincie avec un renflement sphérique qui se continue par un



rétrécissement supérieur avec le reste du tube. On brise près de l'ampoule produite la partie supérieure *a*.

Il suffit alors d'introduire l'extrémité supérieure dans le caoutchouc à vide de la trompe à eau, et lorsque le vide est fait, de fermer à la flamme l'amincissement *b* pour avoir une culture anaérobie sur milieu liquide.

Pour que le maniement soit plus aisé, il est utile de suturer au début de l'opération un tube de verre à pipette de quinze centimètres environ à l'orifice du tube à essai.

La manipulation en est d'autant simplifiée.

VI. — *L'hémoglobine du commerce.*

Malgré la facilité qu'il y a à utiliser l'hémoglobine du sang, nous avons voulu varier la technique et, dans l'espérance de la simplifier encore, nous servir de l'hémoglobine du commerce.

Nos essais sont restés jusqu'à ce jour infructueux, nous avons essayé la tyndalisation de solutions faibles et fortes, pures, légèrement ou fortement alcalines, sans obtenir un résultat quelconque.

Notre échec est venu de la difficulté considérable qu'il y a à obtenir la stérilisation. Toutefois, une solution alcaline forte d'hémoglobine se tyndalise aisément ; mais le degré d'alcalinité réduit l'hémoglobine qui ne possède plus les propriétés nutritives, favorisant la croissance des microbes.

En Allemagne, Huber a été plus heureux, mais la lecture de son travail ne nous a pas convaincu de l'excellence de sa méthode.

Nous voulons toutefois la relater ici pour favoriser, s'il y a lieu, de semblables tentatives.

Mais que doit-il rester de l'hémoglobine après les manifestations suivantes ?

« L'hématogène du Dr Hommels est un liquide rouge-brun foncé, trouble, d'une saveur aromatique, de réaction neutre, stérilisé à l'autoclave, elle se coagule en un caillot transparent. En ajoutant de la potasse jusqu'à réaction alcaline forte, on obtient une préparation se liquéfiant à 100° que la filtration débarrasse de son albumine. »

« Une nouvelle stérilisation donne un liquide clair. C'est à ce liquide clair qu'on ajoute l'agar liquéfié et refroidi à 50° ou 60° parce qu'à une plus haute température une nouvelle coagulation pourrait se produire.... J'ai pu m'assurer au spectroscope que l'oxyhémoglobine est en très petite quantité dans ce milieu, si même il en reste. Cela vient à l'appui de l'opinion de Pfeiffer

qui dit que la teneur de l'hémoglobine en fer est un facteur important (pour le développement du bacille de l'influenza). »

Grassberger dit s'être servi avec succès de solutions d'hémoglobine d'Hommels alcalinisées, mais ne parle pas du procédé employé pour stériliser son milieu. Du reste, nous verrons que les résultats qu'il a obtenus lui semblent inférieurs à ceux obtenus avec les milieux véritables à hémoglobine.

CHAPITRE II

LE COCCO-BACILLE HÉMOPHILE (1)

Cocco-bacille de Pfeiffer. — Bacille de l'influenza des auteurs allemands.

I. — Biologie générale

Un microbe spécial présentant dans ses allures, ses aspects, ses conditions de culture, des caractères qui l'individualisent nettement a été décrit par Pfeiffer dans trois mémoires consécutifs.

a) Recherches de Pfeiffer. — Le premier, paru dans la *Deutsche medic. Wochenschrift,* est de 1892. Un article paru dans la même revue, la même année, est l'annonce du grand mémoire de 1893 paru dans le *Zeitschrift für Hygiène.* Il sera intéressant à plus d'un point de vue de rappeler au cours de cette étude les affirmations contradictoires de Pfeiffer, elles nous montrent combien est difficile même pour les Maîtres l'observation fine et l'interprétation exacte des phénomènes bactériologiques et combien il faut être réservé avant de démembrer une espèce de microorganismes.

L'histoire de la découverte du cocco-bacille de Pfeiffer est extrêmement intéressante, car c'est un modèle de travail scientifique et les déductions que l'illustre élève de Koch tire de chacune de ses expériences sont un exemple à suivre pour ceux qui s'occupent de questions de laboratoire.

(1) Pour la bibliographie, consulter Veillon. *Le catarrhe suffocant.* Thèse 1897.

Nous allons exposer les recherches consignées par Pfeiffer dans son mémoire de 1893.

Les recherches entreprises par Pfeiffer en l'année 1889-90, au moment où l'influenza s'imposa à l'attention des médecins, restèrent sans résultat, et l'auteur en conclut qu'elles présentaient une difficulté particulière. Mais dès 1890, en examinant des préparations de crachats que Kirchner lui avait envoyées, Pfeiffer remarque qu'en colorant avec la fuchsine phéniquée diluée, on y trouve une quantité énorme de petits bacilles, que jamais on ne rencontre dans les autres crachats. La photographie d'une préparation a été publiée dans le travail de Kirchner (*Zeitschrift*, IX, p. 529) et Pfeiffer fait remarquer que l'augmentation des dimensions du bacille est due à ce que la préparation était montée à l'eau, au moment où elle fut photographiée.

En novembre 1891, nouvelle apparition de l'influenza, et dans les préparations de crachats Pfeiffer trouve à nouveau cette quantité considérable de petits bacilles. Il est d'autant plus porté à y attacher de l'importance, que, si l'influenza est une maladie microbienne et contagieuse, il est probable que son agent se trouve en énorme quantité, vu l'extension rapide de la maladie ; et où pourrait-il se trouver, sinon dans les sécrétions catarrhales si fréquentes dans la grippe ? Ces considérations théoriques amenèrent Pfeiffer à considérer que peut-être le petit bacille était *a priori* le bacille de l'influenza.

La recherche d'un bacille spécifique eût été trop difficile en prenant comme point de départ les sécrétions nasales ou bronchiques, où nombre de microbes et même des espèces pathogènes abondent ; mais lorsque la grippe pénètre profondément dans l'arbre respiratoire, on trouve des parcelles compactes dans les crachats, parcelles qui viennent de la profondeur du poumon où il n'existe ordinairement aucun microorganisme. Ces amas concrets sont lavés dans de l'eau stérile, et on prend en leur milieu une parcelle bien purulente. On examine sur lamelles ; on colore soit avec le bleu de méthylène, dit bleu de Löffler qui donne de bons résultats, soit avec une solution étendue

d'eau de fuchsine phéniquée que l'on laisse agir cinq à dix minutes. Les préparations ainsi faites montrent les noyaux des cellules et les bactéries teintés d'une façon intense, tandis que le fond de la préparation n'est pas coloré et que le protoplasma cellulaire présente une légère teinte rosée.

Dans toute préparation ainsi faite, lorsqu'il s'agit de cas d'influenza sans complication, on trouve une seule espèce bactérienne, en culture presque pure et en abondance extraordinaire. Les bacilles se trouvent surtout dans les parcelles purulentes ; ils abondent dans le protoplasma des cellules du pus, sans jamais pénétrer dans leur noyau.

Le bacille d'influenza n'atteint pas tout à fait les dimensions du microbe de la septicémie des souris ; il est le plus souvent deux à trois fois plus long que large, mais dans presque tous les cas on trouve des formes longues qui prennent l'aspect de petits filaments, premières apparences des formes d'involution. Leurs extrémités sont arrondies. Souvent deux petits bacilles sont situés l'un à la suite de l'autre, de façon à prendre l'aspect d'un diplocoque et à amener une confusion qui a dû se produire fréquemment. Ils n'ont pas de capsule et sont immobiles en goutte suspendue ; ils se décolorent par le Gram. Dans les préparations faites avec les colorants faibles, on voit souvent les extrémités plus colorées que le milieu, de façon à donner l'aspect d'un faux diplocoque.

Ce qui met Pfeiffer sur la voie du procédé à employer pour obtenir des cultures, c'est l'opposition entre les deux expériences suivantes. Tout ensemencement sur les milieux ordinaires aérobie ou anaérobie reste stérile. Mais l'ensemencement fait avec le crachat ou le pus du poumon donne sur agar un semis de colonies visibles seulement à la loupe, transparentes comme du verre, qui couvrent la superficie du milieu nutritif et sont constituées par le bacille. Toutefois tout repiquage fait sur gélatine, agar, sérum, *agar-sérum*, reste stérile.

C'est ici qu'apparaissent toutes les qualités du Maître. Il se dit que cet échec ne peut correspondre qu'à deux possibilités :

ou bien l'énergie vitale du microbe s'épuise dès la première culture, et il ne peut être repiqué ; ou bien l'ensemencement fait avec le pus bronchique ou le suc pulmonaire ajoute au milieu nutritif un élément indispensable à la croissance du bacille. Cette deuxième hypothèse devint probable lorsque Pfeiffer eut constaté que les ensemencements échouaient lorsqu'on diluait dans du bouillon ou dans de l'eau stérilisée, selon la méthode de Kitasato, la prise qui servait aux ensemencements.

Après des essais de vérification, Pfeiffer trouva que l'élément indispensable était le sang humain, et il eut la clef de tous ces phénomènes.

En ajoutant à des tubes de sérum du sang pris aseptiquement, Pfeiffer put ainsi obtenir une belle culture abondante de bacilles de l'influenza ; les repiquages furent positifs pendant huit mois, mais le bacille garda toujours son caractère distinctif de pousser exclusivement sur de l'agar-sang.

Mais Pfeiffer veut aller plus loin, il se dit que le sang n'est pas une substance homogène, il est formé de globules et de plasma qui se décompose lui-même en sérum et en plasma. Le fait que le sérum seul ne favorise pas la croissance, sauf quand il y reste une quantité notable de globules, reporte l'attention sur les globules. Le rôle des globules sanguins fut démontré, lorsque Pfeiffer obtint, grâce à eux, des cultures abondantes après les avoir séparés du sérum en traitant le sang par une solution de sel de cuisine.

Pour aller encore plus avant, et rechercher dans le globule rouge quel était le principe nécessaire, Pfeiffer traita les globules rouges par des congélations répétées ou par le lavage à l'éther. Il sépara ainsi le plasma de l'hémoglobine, et la solution d'hémoglobine lui permit d'obtenir des colonies de bacille d'influenza aussi abondantes que le sang tout entier.

Ainsi, dit Pfeiffer, l'hémoglobine est la partie du sang indispensable à la croissance du bacille de l'influenza, et en revenant en arrière il comprit pourquoi le lavage à l'eau bouillie ou la

dilution dans le bouillon qui séparait l'hémoglobine rendaient les ensemencements stériles.

La facile diffusion de l'hémoglobine expliquait aussi pourquoi lors des premiers ensemencements les plus belles colonies avaient pu se trouver à quelque distance du sang surajouté.

Enfin Pfeiffer se demande si l'hémoglobine agit par sa propriété d'absorber l'oxygène et de l'abandonner au milieu ambiant ou si elle agit comme un corps contenant du fer, substance qui est indispensable au développement du *crenothryx polyspora*. Des expériences très rigoureuses lui montrèrent que l'hémoglobine n'agissait pas comme corps apportant de l'oxygène. Il lui suffit pour cela d'obtenir des cultures dans un milieu de culture où l'air était remplacé par un mélange d'air et d'acide carbonique en telle proportion que toute l'hémoglobine fut combinée.

Il est juste de dire que les essais faits avec les préparations ferrugineuses ne lui donnèrent aucun résultat.

A la place du sang humain, l'auteur se servit ensuite de sang de lapin, de cobayes, de pigeon et même de poisson. Tous lui donnèrent de bons résultats, le sang de pigeon, particulièrement riche en hémoglobine et très rapidement altérable, donne des résultats plus rapides ; le sang de l'homme donne, à cause de la résistance de ses globules, des colonies moins riches au début, mais cependant plus durables.

Voici alors la technique recommandée par Pfeiffer : Le suc pulmonaire ou le pus des bronches est dilué avec un ou deux centimètres cubes de bouillon de manière à en faire une émulsion légèrement trouble. Cette dilution a l'avantage de diminuer le le nombre des germes et de supprimer pour les cultures de contrôle l'apport d'hémoglobine. On ensemence ensuite sur agar-sang, agar ordinaire ou agar glycériné. Après vingt-quatre heures, on constate que les tubes de contrôle sont stériles, ou ne contiennent que quelques colonies d'autres microbes comme le streptocoque ou le pneumocoque.

Sur les tubes d'agar-sang, on trouve au contraire un développement considérable de colonies visibles à la loupe, transpa-

rentes, formées du petit bacille. Ces colonies n'ont aucune tendance à se réunir les unes aux autres et lorsque leur abondance les rend confluentes, on voit encore les limites qui séparent les différentes colonies d'un même groupe.

Lorsque l'ensemencement est pauvre, les colonies bien isolées peuvent atteindre le diamètre d'une petite tête d'épingle tout en gardant une transparence absolue. Au microscope n'apparaît aucun détail de structure.

Le liquide de condensation des tubes de culture reste ordinairement clair, seulement lorsque le sang y a pénétré, il s'y développe des flocons petits et blanchâtres formés de bacilles.

Sur bouillon mélangé de sang, Pfeiffer a obtenu de belles cultures.

Le bacille d'influenza est rigoureusement aérobie. Dans un milieu où l'hydrogène a remplacé l'oxygène, on n'obtient qu'une culture pauvre où apparaissent les formes les plus anormales ; et sans doute si la culture n'est pas stérile comme en présence de l'acide carbonique, cela est dû aux traces d'oxygène qui peuvent rester.

La vitalité du bacille disparaît à 43°, mais il ne meurt pas, car il suffit de remettre les tubes à 37° pour obtenir de belles colonies.

La limite inférieure est entre 26° et 27°, températures qui sont rarement atteintes dans nos climats et qui empêchent tout développement et toute vie non parasitaire du bacille.

Pfeiffer est alors conduit à étudier ce que devient le microbe dans l'eau; il montre que dans l'eau le bacille meurt vers la 32e heure. Dans le bouillon, après quatorze ou dix-huit jours, le bacille meurt, que les tubes soient conservés à la température de la chambre, ou à l'étuve à 37°.

Le bacille de l'influenza est très sensible à la dessiccation, peut-être encore davantage que le vibrion cholérique. Déjà au bout de cinq à dix minutes la vitalité est diminuée, et dans la règle après huit heures elle était anéantie ; — jamais après vingt heures

FEB 4 1911
LIBRARY.

Pfeiffer ne put obtenir de cultures, il s'agissait de bacilles mélangés à du sang. Quant aux crachats desséchés après trente-six à quarante heures, ils restaient entièrement stériles. En outre, il n'existait pas de spores. De cela résultent pour Pfeiffer les conclusions suivantes :

1° Un développement du bacille de l'influenza hors du corps humain dans le sol ou l'eau est absolument impossible.

2° L'extension de l'influenza par les crachats séchés ne peut se faire que dans des limites très restreintes.

3° En règle générale, la contagion se fait par les sécrétions nasales ou bronchiques.

Le mémoire de Pfeiffer se continue par une étude du bacille de l'influenza dans les crachats des grippés. Il y montre qu'au début de la maladie le bacille se trouve surtout en dehors des leucocytes; qu'au moment de la convalescence le bacille est englobé dans les phagocytes et y présente alors toutes les formes anormales que l'on retrouve dans les cultures au moment où meurt le bacille. Il appelle l'attention sur la présence prolongée du bacille dans les crachats pendant des semaines après la guérison, ce qui explique la longueur de la convalescence, et sur sa persistance au niveau des lésions chroniques du poumon, ce qui explique la mortalité considérable des phtisiques au moment ou après les épidémies d'influenza.

Le bacille de l'influenza pénètre-t-il dans le sang? On sait que divers auteurs ont trouvé dans le sang des grippés des organismes divers, surtout le pneumocoque. Weichselbaum, Kowalski, Fridrich, Bouchard n'ont rien trouvé.

Pfeiffer n'a eu que des résultats négatifs. Il a cultivé en série le sang de ses grippés et jamais il n'a obtenu le moindre résultat. Les coupes sont également restées négatives et deux fois seulement l'auteur vit à l'intérieur des petites veines des petits bacilles situés à côté ou à l'intérieur de globules blancs. Cependant le sang peut être un milieu de transport pour le bacille, comme cela se voit dans toutes les maladies microbiennes et

comme le prouvent des cultures positives faites avec la rate et les reins.

Aussi Pfeiffer critique-t-il très vivement le travail de Canon qui n'aurait pas pris, dans ses recherches, toutes les précautions nécessaires.

En se reportant au mémoire de Canon on ne peut que constater qu'il s'est contenté de faire des examens sur lamelles sans culture, ce qui a toujours été insuffisant pour s'assurer de l'identité d'un microorganisme.

b) Mémoire de Meunier. — Meunier, dans les *Archives générales de médecine* de février et de mars 1897, a étudié 10 cas de broncho-pneumonie infantile due au bacille de Pfeiffer, et a donné de ce microbe une bonne description qui rappelle celle de Pfeiffer, la précise et la complète sur plus d'un point. Nous analyserons très complètement ce travail en citant au besoin les plus intéressants paragraphes.

Tout d'abord notons que Meunier a trouvé 4 fois sur 8 le bacille de Pfeiffer dans le sang pendant la vie, ce qui est un peu différent des résultats de Pfeiffer et cadre bien avec nos recherches qui nous ont montré constamment la présence du bacille de Pfeiffer dans le sang du cœur vingt-quatre heures après la mort.

Voici la description qu'en donne Meunier ; on verra combien elle se rapproche de celle de Pfeiffer :

« *Morphologie.* — Semblable en cela à beaucoup d'autres bactéries, le cocco-bacille de Pfeiffer, qui à l'état naturel se présente toujours avec la même forme, devient au contraire assez polymorphe lorsqu'il est obtenu artificiellement ou cultivé en série.

1° A l'état naturel, le cocco-bacille s'est montré à nous sous plusieurs circonstances, grâce à nos examens directs faits immédiatement sur lames avec des liquides extraits de nos sujets. Nous avons ainsi pu le colorer dans le mucus pharyngé, dans le suc pulmonaire d'une ponction, dans le sang du cœur et surtout

dans un exsudat pleural où il était en telle abondance qu'on eût dit une culture pure du microbe. De même chez deux lapins qui succombèrent à une toxi-infection consécutive à une injection de culture fraîche de bactérie, nous avons retrouvé celle-ci en grande abondance dans les préparations du sang et dans les coupes du rein.

Ainsi examiné dans les humeurs et dans les tissus de l'organisme vivant, le cocco-bacille présente les caractères morphologiques suivants : bactérie extrêmement petite, plus petite que toutes les espèces microbiennes communément rencontrées, n'ayant d'analogie comme dimensions que le microbe de la septicémie de la souris, nécessitant, par conséquent, pour être nettement aperçue, un bon objectif à immersion ; revêtant, le plus souvent, la forme cocco-bacillaire, c'est-à-dire la forme d'un bacille très court, à peine plus long que large, les éléments sont tantôt indépendants, par exemple dans les coupes de rein de lapin infecté, tantôt et le plus souvent, réunis par deux, rappelant alors d'une façon frappante, mais aux dimensions près, le pneumocoque de Talamon ; tantôt enfin assemblés en amas enchevêtrés, comme par exemple dans la salive et le pus bronchique. Quelle que soit sa forme, cocco-bacille, diplocoque ou diplobacille, son caractère le plus frappant est son extrême ténuité. »

Du reste, Meunier a nettement vu les formes d'involution : « Lorsque la culture vieillit, dit-il, c'est-à-dire à partir du deuxième ou troisième jour, les formes allongées apparaissent et se multiplient ; bientôt même on trouve çà et là de véritables filaments longs et ténus, sinueux, scindés parfois en plusieurs segments ; ces filaments se disposent quelquefois en amas, simulant l'enchevêtrement. Ces formes filamenteuses ont été déjà signalées par Pielicke et Klein. »

Meunier insiste ensuite sur l'immobilité du bacille, la difficulté de sa coloration, les milieux de culture, le caractère aérobie des cultures.

Nous voulons encore donner les résultats de ses recherches sur la vitalité de ses échantillons.

« Les intervalles des repiquages sériés, comptés en jours, ont été les suivants :

I. — Échantillon V. 12..... = 6. 3. 2. 11-14. 12 (mort).
II. — — = 6. 3. 3. 22 (mort).
III. — Échantillon VI. 14..... = 2. 5. 10. 3. 2. 7 (mort).
IV. — Échantillon VII. 16..... = 4. 7. 2. 1. 6. 8 (mort).
V. — Échantillon VIII. 18..... = 2-23 (mort).
VI. — Échantillon IX. 20..... = 7. 2. 16. 1. 2. 5. 6. 8. 10. 12 (mort).

La vitalité s'est donc épuisée du septième au douzième jour. Une série qui dure encore nous prouve au moins jusqu'ici qu'en répétant les ensemencements assez fréquemment, le cocco-bacille est indéfiniment repiquable. »

Voici les résultats des recherches de Meunier sur l'agglutination :

« *Agglutination.* — Ayant à notre disposition, d'une part, les cultures pures et repiquables du cocco-bacille, d'autre part, des malades et des animaux atteints d'infection grave relevant de ce microbe, nous avons cherché si le sérum de ces sujets présentait des propriétés agglutinantes ; nos résultats ont toujours été négatifs... »

c) Polymorphisme du microbe, d'après Grassberger. — Il est une question sur laquelle Grassberger est revenu avec insistance : c'est celle des formes anormales d'involution. On verra plus loin qu'il a cherché de ce fait à rompre l'unité du bacille de Pfeiffer.

A la fin de son article sur la question des filaments dans les cultures d'influenza, article que nous analyserons plus loin, cet auteur insiste sur les formes involutives.

Certains milieux, par exemple le sérum-sang, font apparaître au bout de quatre à cinq jours de semblables formes. Dans ce cas, il se montre de petites colonies transparentes comme sur l'agar-sang; mais, même avec l'espèce A (voir le chapitre, L'unité

du bacille de Pfeiffer), on obtient des formes longues de 10 μ et plus, et qui, à un examen superficiel, paraissent formées de cocci en chaînettes ; autrement dit, il y a là un aspect streptococcique. A un examen plus attentif on reconnaît qu'il s'agit de filaments renflés inégalement de place en place, mais partout continus et dont les extrémités sont effilées ; les parties renflées ont la forme de fuseau. Ces éléments se colorent, du reste, d'une façon plus intense que les autres microbes de la préparation.

Dans les colonies de son espèce B, sur sérum-sang, Grassberger décrit des formes bien plus irrégulières, renflées en leur extrémités ou à un point quelconque, renflements qui ont la forme de crosse, de poire ou de fuseau. Il trouve également des formes constituées par deux renflements en fuseau réunis par un unique fil, et des formes en rosettes formées de trois éléments en fuseau réunis par leur pointe.

Ces formes en rosette ont ceci d'intéressant qu'elles méritent d'être rapprochées des formes ramifiées que Zuber et Veillon ont décrites dans le *bacillus ramosus*.

Sur les cultures sur agar-sang, Grassberger a trouvé des formes anormales qui étaient identiques à celles que nous venons de signaler ou devaient être considérées commes des formes de transition. Ces formes ne se voient pas en général dans les crachats des grippés.

d) Recherches personnelles. — Daus nos recherches sur le bacille de Pfeiffer nous avons été amené à vérifier, d'une part, les détails décrits par les auteurs que nous venons de citer ; d'autre part, notre attention a été appelée sur un certain nombre de points spéciaux.

Tout d'abord dans tous les cas à bacille de Pfeiffer terminés par la mort, nous avons, à l'autopsie, trouvé le microbe dans le sang du cœur, en grande abondance. Ceci nous rapproche des recherches de Meunier, de Bruschettini et de Bouchard qui ont soit isolé, soit trouvé sur lamelles le microbe dans le sang.

Nous voulons insister aussi sur la faible colorabilité du bacille (1).

La thionine le colore mal, comme Meunier l'a déjà constaté, le violet de gentiane donne des colorations ternes et dans les cultures impures, ou dans l'examen des produits organiques, il y a là un indice digne d'être signalé. Si on trouve sur lamelles un petit bacille qui se colore faiblement et sensiblement moins bien que les autres microorganismes, il y a là une piste à suivre si on ne veut pas continuer à passer à côté du cocco-bacille de Pfeiffer. Il sera même utile de prolonger la coloration ou de chauffer le violet de gentiane, ce qui donne alors de très bons résultats, ou d'employer le Ziehl dilué pendant dix minutes. Il faut s'attendre à trouver la recherche du bacille remplie de difficultés ; il faut une technique spéciale d'un bout à l'autre, mais les précautions sont simples, bien connues et feront de ce bacille jusqu'ici peu étudié un microbe aussi répandu que le pneumocoque ou le streptocoque. Nous voulons seulement signaler ce fait, que les préparations chauffées se prêtent moins bien à la décoloration par la méthode de Gram, qui est absolue pour le bacille dans les conditions ordinaires ; on verra plus loin l'importance de ce point.

Quant à l'aspect ordinaire sur lamelles, il est tel que Pfeiffer et Meunier l'ont décrit plus haut ; on aura une bonne idée de sa petitesse en sachant que le cocco-bacille n'est pas plus grand qu'un grain de pneumocoque. Mais je dois dire que si dans les cultures jeunes domine la forme en cocco-bacille, j'ai souvent constaté dès le début des formes cocciennes ou ovalaires, même avant l'apparition de toutes formes d'involution.

Les formes en diplocoque, ou en pseudo-diplocoque, sont fréquentes, en désignant sous ce nom les formes bacillaires présentant un espace clair en leur milieu.

(1) Nastikow aurait obtenu de belles colorations en se servant du mélange suivant :

Sublimé au deux millième..... 10 c. c.
Solution alcaline à 1/10 de violet de méthylène ou de fuchsine..... 1 —

Quant aux formes d'involution, elles apparaissent dès que la culture vieillit, dans presque tous les cas ; elles apparaissent aussi dès que le microbe est cultivé sur un milieu non favorable comme le sérum-sang, l'agar-sang mal préparé, etc.; elles présentent une colorabilité spéciale tantôt plus, tantôt moins intense que celle des autres éléments, ce qui n'a rien de surprenant, étant donné qu'à l'état normal les éléments du bacille de Pfeiffer se colorent différemment dans la même préparation.

Alors apparaissent les formes signalées par Grassberger et d'autres que nous avons souvent constatées, formes renflées, ovalaires, formes en massue, formes noueuses en bâtonnets difformes. A côté des formes renflées, se présentent les formes filamenteuses, filaments droits, courbes, en *d*, recourbés en un *8* formé d'un ou de plusieurs éléments ; puis viennent souvent des formes en chaînettes de cocco-bacilles ou en pseudo-chaînettes formées d'éléments fusiformes retenus par leurs extrémités effilées.

Le microbe est, examiné en goutte suspendue, absolument immobile.

Pour le cultiver, il faut employer les milieux ensanglantés. Sur agar-hydrocèle ou agar-ascite, on obtient des résultats inconstants, souvent nuls, qui ont fait dire à Pfeiffer, Meunier et à nous-même, que le bacille ne poussait que sur milieux à hémoglobine. La proposition doit être légèrement corrigée (1).

Dans les cultures sur milieux sanglants, on peut employer tous les milieux solides. Mais le sérum-sang et la pomme de terre-sang donnent de mauvais résultats ; le milieu de choix est l'agar-sang préparé comme nous l'avons indiqué dans notre chapitre de technique. Or il est ici un détail à mentionner : comme nous puisions le sang dans nos tubes de réserve avec des pipettes qui venaient d'être retirées, ou que nous flambions avant de nous en servir, nous avons craint que les cultures ne pussent en souffrir ; il n'en est rien, et pourvu que l'hémoglobine

(1) Voir plus loin l'unité du cocco-bacille hémophile.

ne soit pas altérée, il semble que les résultats soient meilleurs avec l'hémoglobine bien chauffée. Ceci est d'accord avec les recherches de Pfeiffer qui affirme qu'une température de 70° maintenue pendant une heure n'altère pas la qualité de l'hémoglobine, et de Grassberger qui insiste même sur l'utilité qu'il y a à employer l'hémoglobine chauffée à 50°.

La vitalité de nos cultures nous a paru considérable; par des repiquages faits tous les 4 à 5 jours, surtout en transformant la culture en culture mixte, comme nous le dirons plus loin, on garde aisément les échantillons vivants trois et quatre mois; et il semble évident qu'avec des repiquages attentifs on pourrait le garder indéfiniment.

Cependant un tube de gélose ensemencé richement et mis à l'étuve reste stérile même si après quarante-huit heures on ajoute de l'hémoglobine et qu'on repique au staphylocoque. Cela prouve la faible résistance du microbe, et démontre mieux que les expériences de Pfeiffer, l'impossibilité d'une végétation indépendante du microbe.

Toute culture faite à la température de la chambre échoue; toute culture faite à 50° est nulle. Les tubes de cultures qui après un séjour de deux ou trois jours à 37 degrés sont gardés à la température de la chambre, perdent rapidement, surtout en culture pure, leur vitalité. Même en culture mixte, les repiquages restent en général négatifs après quatre à six jours; il y a là du reste quelques variations selon les échantillons.

Dujardin-Beaumetz, en sac de collodion dans le péritoine de lapin, a pu conserver le microbe vivant près de deux mois (1).

(1) Voici la technique de la préparation des sacs de collodion, telle que nous l'a enseignée notre ami Cantacuzène et qu'elle se pratique à l'Institut Pasteur.

Préparer:

a) du collodion concentré au degré suffisant;

b) des morceaux de tube de verre;

c) des bouchons coniques en caoutchouc;

d) du fil de soie;

e) un tube à essai de 40 centimètres servant de moule et bien calibré.

Incliner la nappe de collodion, et promener tranquillement à la surface

Tizzoni, cité par Meunier, prétend que le bacille de Pfeiffer est tué par la lumière solaire en un temps qui varie de 96 à 144 heures.

Nous avons pu par le procédé de Zuber-Veillon adapté par nous à la culture pure ou après piqûre centrale au staphylocoque, constater que le bacille de Pfeiffer est rigoureusement aérobie.

Il est relativement facile d'obtenir des cultures en milieux liquides. Pfeiffer et Meunier ont employé le bouillon sanglant; il nous a donné de mauvais résultats. Nous avons employé les deux procédés suivants :

Lorsqu'une culture sur agar-sang est positive, on voit souvent se produire la décoloration rapide du liquide de condensation fortement teintée par l'hémoglobine au moment de l'ensemencement, et ce liquide abonde en microorganismes. Cette décoloration peut être assez intense pour qu'on soit obligé de vérifier l'étiquette du tube qui peut sembler alors un tube de gélose simple. Il suffit de rajouter à volonté une quantité de solution d'hémoglobine pour transformer la culture en milieu liquide.

Dans notre technique nous avons mentionné la redissolution de l'hémoglobine dans le sérum de lapin; ce sérum-hémoglo-

le moule en verre bien sec et tourné d'une façon régulière. Retirer doucement sans cesser de tourner (1 min.) en le maintenant horizontal.

Plonger dans l'eau pure, 1 minute environ, pour laisser diffuser l'alcool et l'éther.

Polir la surface avec les doigts, replonger dans l'eau.

Dévaginer lentement la capote, la distendre par insufflation et la remplir d'eau.

Fixer à l'orifice (ayant une section perpendiculaire à l'axe) le petit tube en verre à l'aide d'une ligature bien serrée au fil.

Stériliser à l'autoclave un bocal contenant sacs, bouchons et pince.

Retirer le sac et l'introduire dans un verre stérile recouvert d'un papier (four Pasteur).

Aspirer toute l'eau et remplacer par un bouillon de culture. Remplir le sac jusqu'à la partie inférieure du tube de verre.

Fermer au bouchon de caoutchouc et le couper au ras du tube.

Déshydrater le bouchon à l'alcool absolu et recouvrir de collodion en couches successives qu'on laisse sécher chaque fois.

bine est un excellent milieu de culture pour le bacille de Pfeiffe et donne des cultures liquides abondantes.

Nous ne voulons pas insister sur les différents milieux employés par quelques bactériologistes. Richter aurait employé le pus.

Dans un mémoire russe analysé dans le *Centralblatt für Bacteriologie*, 1896, XIX, p. 474, Nasstinkoff, d'après Macé, a remplacé l'hémoglobine par le jaune d'œuf, qu'il emploie de la manière suivante. Le jaune d'œuf est mélangé à une solution de chlorure de sodium à 10 p. 100 et une petite quantité du mélange est additionnée à de la gélose fondue et refroidie à 50 degrés.

Quant à l'hémoglobine du commerce, les auteurs qui l'ont utilisée déclarent que les résultats sont inférieurs à ceux obtenus par les autres procédés, nous en prenons acte. Grassberger dit même n'avoir eu de résultats positifs que dans les cultures mixtes.

Les caractères des cultures pures du bacille de Pfeiffer montrent bien qu'il faut pour le trouver une attention spéciale.

Tout d'abord, souvent le cocco-bacille de Pfeiffer se développe tard et un observateur qui se contenterait d'un seul examen après vingt-quatre heures, risquerait souvent de le méconnaître. C'est souvent après deux et trois jours que la culture existe, et encore est-elle invisible à l'œil nu. Ce n'est qu'à la loupe, comme le recommande Pfeiffer, ou mieux au microscope (Meunier) en se servant de l'objectif II et de l'oculaire I que l'on voit les colonies. Cette recherche, difficile lorsqu'on n'y est pas accoutumé, devient aisée lorsqu'on prend la précaution de tracer à la surface de l'agar avec le fil de platine une strie légère qui sert de point de repère.

Quelquefois en faisant miroiter devant l'œil le tube de culture, on a pu constater un léger dépoli. Au microscope on voit alors fourmiller des colonies bombées, hémisphériques, claires comme de l'eau, transparentes comme du verre, sans structure apparente, colonies qui n'ont aucune tendance à la confluence, et dont les plus grandes, comme l'a noté Pfeiffer, sont les plus isolées.

Leur limpidité est telle, que les colonies de pneumocoque paraissent opaques auprès d'elles ; et si on veut continuer à dire que le microbe de Talamon Fraenkel donne des cultures en gouttelettes de rosée, il faut dire que le cocco-bacille de Pfeiffer présente des colonies en gouttelettes de buée.

Il en est tout autrement dans les cultures impures ou mixtes.

II. — Les cultures mixtes de cocco-bacille de Pfeiffer (*Cocco-bacille hémophile*).

Un phénomène particulièrement intéressant et donnant au cocco-bacille de Pfeiffer un caractère biologique différentiel bien spécifique a été décrit par Grassberger dans le *Zeitschrift für Hygiene*, 1897 ; Meunier a repris l'étude de ces phénomènes et en a fait le sujet d'une communication à la *Société de Biologie*, le 11 juin 1898. Après avoir analysé et étudié les résultats de ces deux auteurs, nous indiquerons les vérifications que nous avons faites, quelques modifications de détails techniques que nous y avons apportées et nous essaierons de montrer comment la connaissance de ces faits doit permettre à tous les observateurs de trouver le cocco-bacille de Pfeiffer aussi aisément que les autres microbes pathogènes, streptocoque ou pneumocoque par exemple.

a) Les recherches de Grassberger ont porté sur 30 cas, 14 étudiés en l'année 1896, 16 étudiés dans l'année 1897. De ces trente cas, il n'y en eut que six où le bacille de l'influenza ne fut pas associé à d'autres germes.

Les ensemencements étaient faits pendant la vie avec les crachats recueillis après nettoyage de la bouche à l'eau bouillie, après la mort avec le suc pulmonaire et le pus des bronches. Le sang employé était prélevé sur les caillots résultant de la préparation du sérum antidiphtérique.

Les lamelles étaient colorées soit simplement avec de la solution phéniquée de fuchsine, soit avec la même solution employée à chaud. Dans ce cas on décolorait ensuite la préparation avec

de l'alcool légèrement acidulé selon le procédé de Pfeiffer. Le point de départ du travail de Grassberger fut l'étude de certaines plaques qui, ensemencées avec des crachats, montrèrent des grandes colonies d'influenza à côté de colonies de staphylocoques.

Il obtint alors, après vingt-quatre heures d'étuves, à côté des colonies d'influenza typiques, toutes petites, transparentes, des colonies qui après vingt-quatre heures étaient déjà visibles à l'œil nu, tout en gardant la même transparence et une convexité identique. Dans les endroits où ces colonies étaient nombreuses, elles devenaient confluentes ; mais elles restaient distinctes malgré la communauté de leurs bords.

En leur centre, ces colonies possédaient, comme on pouvait le voir à un grossissement de 40 diamètres, une granulation qui ressemblait à un bouton central.

De telles colonies se trouvaient uniquement dans le voisinage des colonies de staphylocoques, et souvent elles formaient des colonies jumelles, qui étaient formées de deux parties : l'une blanche, saillante, avait tous les caractères des colonies de staphylocoques ; l'autre avait tous les caractères de la colonie géante du bacille d'influenza. Toujours en repiquant sur agar-sang ces colonies géantes, on retrouvait les aspects typiques des colonies de bacille d'influenza en culture pure ; impossible de distinguer des repiquages des cultures pures gardées comme témoins.

Frappé de ce caractère accidentel, Grassberger cherche la raison particulière de ce phénomène, la trouve dans l'influence du staphylocoque sur le développement du bacille de l'influenza et crée alors une méthode qui lui donne des résultats vraiment utilisables.

Tout d'abord avec du pus de diverses provenances, il prépare dix cultures pures de staphylocoques dont cinq étaient du staphylocoque doré, quatre du staphylocoque blanc, une du staphylocoque citrin, et il vérifie leur pureté. D'autre part, il prépare un mélange de colonies d'influenza et de sang et l'ensemence sur des plaques d'agar. Ensuite il repique en leur centre, les

plaques de culture d'influenza avec les colonies de staphylocoques et il examine les résultats après un séjour de vingt-quatre heures à l'étuve.

A ce moment la colonie centrale de staphylocoque a déjà plusieurs millimètres de diamètre ; elle est entourée, comme on peut le constater à l'œil nu, mais surtout avec la loupe, d'un cercle ayant de 1 à plusieurs centimètres, riche en colonies transparentes en gouttelettes de rosée. Les plus centrales présentent en leur milieu une légère granulation ; les périphériques se rapprochent du type classique des colonies d'influenza décrit par Pfeiffer.

Après quarante-huit heures, la zone de colonies s'étend vers le bord de la plaque.

Quelquefois, la plaque ayant été maintenue obliquement, la colonie de staphylocoque s'est continuée en une bande blanchâtre qui s'entoure de colonies géantes de bacilles d'influenza.

En examinant à la loupe le bord des colonies de staphylocoques, Grassberger peut voir que dans les anfractuosités se sont développées des colonies de bacille d'influenza. Les deux microbes sont alors presque réunis dans la même colonie, point sur lequel nous reviendrons un peu plus loin.

Les résultats sont les mêmes quelle que soit la variété de staphylocoque employée.

Partant de ce point de vue, qu'il a observé des colonies géantes dans les cultures faites avec les crachats, cultures où se trouvaient d'autres microbes que le staphylocoque, Grassberger essaie les cultures mixtes avec les plus différentes bactéries ; il constate que c'est le staphylocoque qui donne les meilleurs résultats, sans doute à cause de sa croissance abondante et rapide ; il ne repousse que les espèces qui diffusent rapidement loin du point et de la strie d'inoculation de manière à couvrir la superficie du tube d'agar.

Ainsi que Grassberger, nous nous sommes servi de staphylocoque à cause de la facilité de sa culture, de la grandeur de ses éléments *et de sa réaction au Gram* qui permet toujours

dans une lamelle de rapporter à chaque microbe les éléments qui lui appartiennent.

Grassberger attribue la croissance extraordinaire des colonies d'influenza à des substances favorisantes produites par le microbe surajouté et diffusant de ses colonies. Pour démontrer que ce n'est pas une influence due à la vitalité propre du microbe surajouté, il emploie de l'agar sur lequel il ensemence abondamment du staphylocoque doré ; après vingt-quatre heures il stérilise par un séjour d'un quart d'heure à l'autoclave puis il coule l'agar dans des plaques de Pétri. En ensanglantant le milieu et en y semant du bacille d'influenza, il obtient une croissance abondante de colonies géantes du bacille d'influenza présentant comme toute différence une granulation centrale un peu diffuse, ce qui peut être attribué à la diminution de la consistance de l'agar due à cette stérilisation secondaire. Mais si on refait la même expérience en utilisant des tubes d'agar ensemencés quarante-huit heures auparavant avec du staphylocoque, on n'obtient en général aucun résultat. Du reste, aucune de ces expériences ne donne un résultat absolument net et constant.

Quoique le même effet favorable fût produit par des bactéries qui modifiaient le milieu en des sens différents, Grassberger a tenu à fabriquer des milieux ayant une alcalinité variable, et à étudier l'influence de ce degré d'alcalinité sur le développement du bacille de l'influenza en culture pure et en culture mixte.

Il constate que les milieux neutres ou possédant un degré non exagéré d'alcalinité peuvent donner naissance à des colonies géantes, qui, en quarante-huit heures, atteignent jusqu'à 3 millimètres de diamètre.

De plus, le microbe dans les cultures mixtes résiste beaucoup mieux aux variations de l'alcalinité, ce qui lui fait dire :

« Dans les colonies pures de bacilles d'influenza, les colonies isolées atteignent seulement les dimensions indiquées par Pfeiffer et possèdent une certaine sensibilité à l'égard de l'exagératoin ou de la diminution de l'alcalinité. Dans les cultures

mixtes, elles atteignent des dimensions tout à fait extraordinaires et sont à un haut degré indifférentes aux variations de l'alcalinité. »

Ce surpiquage au staphylocoque a permis à l'auteur allemand d'obtenir des cultures en remplaçant le sang par l'hémoglobine d'Hommels en solution alcaline à 1 p. 100. Dans ces conditions, des cultures mixtes étaient obtenues, tandis que les cultures pures restaient absolument stériles.

L'influence favorisante est tellement énergique qu'avec les solutions d'hémoglobine chauffée au point de faire paraître la raie de la méthomoglobine les résultats en culture mixte sont encore positifs.

Du reste, pour conserver le microbe il est utile de ne repiquer le bacille d'influenza qu'après surpiquage de staphylocoque, ce qui permet de le garder longtemps vivant, tandis que les réensemencements faits avec les cultures pures ne tardent pas à rester stériles. Quant à la cause de cette action favorable, peut-être faut-il la chercher dans le fait que les produits bactériens unis à l'hémoglobine favorisent le développement de ce bacille ; sinon il faudrait croire que l'hémoglobine modifiée par le développement du staphylocoque devient en quelque sorte plus assimilable au bacille de l'influenza.

Ceci, dit Grassberger constitue une réaction spéciale, car il lui est arrivé de surpiquer au staphylocoque des cultures qu'il avait prises par erreur pour des cultures d'influenza, et dans ce cas il n'a obtenu aucune modification. Il est remarquable que le bacille de l'influenza possède très peu de cette propriété favorisante, car lorsqu'au lieu de colonie de staphylocoque on se sert pour surpiquer d'une colonie de cocco-bacille (en culture pure) on n'obtient aucun résultat.

Les recherches bien connues faites avec des milieux additionnés de jaunes d'œuf ou de bile stérile devront être reprises avec le procédé des cultures mixtes ; mais, en culture pure, il faut vérifier d'une façon très stricte la pureté des milieux pour croire aux résultats énoncés.

Il est, du reste, prématuré de tirer des expériences de laboratoire des conclusions cliniques sur la biologie du bacille de l'influenza dans l'organisme humain.

En tenant compte des variations du liquide de condensation, variations d'une grande importance à cause de la sensibilité à la dessiccation du microbe, Grassberger obtint des colonies qui, malgré leur grandeur de 2 millim., étaient claires et transparentes comme du verre, et qui à un grossissement de 40 diamètres montraient une fine granulation à leur surface fortement convexe. Si, au contraire, on ne tenait pas compte des variations de l'eau de condensation, et si on se servait d'agar dont la coagulabilité avait été diminuée par un excès de chaleur à l'autoclave, on obtenait par repiquage des colonies *bleutées*, grenues dans toute leur surface, et, chose remarquable, plus aplaties.

Ce sont là les colonies bleutées, sur lesquelles nous appellerons plus loin l'attention.

Du reste, ces modifications de la surface ont peu d'importance; nous épargnerons au lecteur les digressions de Grassberger à ce sujet. Il est plus important de signaler le procédé qu'il emploie pour avoir en culture mixte des colonies qui, tout en ayant plus d'un millim. de diamètre, ne présentent aucune granulation et restent transparentes comme des lentilles de verre.

Il suffit de mettre 15 grammes d'agar par litre, de stériliser trois jours de suite pendant dix minutes, et d'utiliser pour les cultures modèles les premières portions filtrées.

Il faut noter que lorsque l'on emploie cet agar devenue très propre à obtenir de belles cultures, l'action de la symbiose se fait moins sentir, sans doute à cause de la fermeté plus grande du milieu qui entrave la diffusion des produits. Du reste, si au bout de vingt-quatre heures d'étuve, on retire les tubes de culture et qu'on les abandonne à la température du laboratoire, les colonies perdent cette transparence idéale, et cette absence de structure; après vingt-quatre heures elles s'applatissent, deviennent granuleuses et présentent différents aspects dus à la dessiccation.

On obtient des résultats particulièrement intéressants lorsque

après avoir laissé vingt-quatre heures les cultures mixtes à 37° on les laisse vingt-quatre heures dans l'étuve à gélatine, ou naturellement seule la colonie de staphylocoque s'accroît.

Si on remet alors le troisième jour le tube de culture dans l'étuve à 37 degrés, au bout de vingt-quatre heures on voit de nombreuses colonies granuleuses, les unes entourées d'une bande de jeunes colonies de bacille d'influenza, les autres présentant un bourrelet annulaire périphérique clair comme du verre. Ces deux modifications viennent de la variation favorable du milieu de culture, dues au staphylocoque. De tels aspects des colonies d'influenza ne se voient jamais dans les cultures pures ; elles se rencontrent par hasard lorsque des germes de l'air ont infecté les cultures.

De tout ceci, il résulte qu'il serait utile pour le développement des cultures de bacille d'influenza d'avoir des milieux préparés avec de la viande qui aurait subi les fermentations bactériennes, et contiendrait ainsi des produits favorables que la stérilisation ne détruit pas absolument.

Grassberger cite alors le travail de Lindenthal. Ce dernier en se servant de plaques de Pétri a observé en cultures pures des colonies de bacille d'influenza qui présentent les caractères suivants : elles sont bleutées, atteignent de 4 à 5 millimètres de diamètre ; au microscope leur centre a une structure inégale et granuleuse, tandis que leur périphérie n'a pas de structure apparente. Malheureusement on ne peut conclure de la description de Lindenthal s'il a pu repiquer de telles colonies et quels résultats il a obtenus.

« Certes, dit Grassberger, Lindenthal ignore l'influence des cultures mixtes puisque cette croissance exagérée et cette structure granuleuse du centre de la colonie lui semblent appartenir aux colonies typiques du bacille d'influenza et puisqu'il croit que ces aspects avaient, avant lui, échappé aux observateurs, et qu'il ajoute dans ses conclusions :

Les colonies de bacilles d'influenza se développent d'abord en demi-sphères, elles sont alors homogènes, transparentes comme

du verre ; mais si la croissance n'est pas entravée, leur centre prend une structure grenue, elles s'aplatissent, deviennent bleutées et opaques, et atteignent une grandeur de 4 à 5 millimètres de diamètre. »

Grassberger n'accepte pas les résultats de Lindenthal, et il déclare *a priori* que cet auteur a dû ne pas tenir compte d'impuretés très difficiles à éviter dans un laboratoire, et très excusables, puisque d'excellents observateurs voient quelquefois leurs tubes de culture s'infecter.

L'influence favorable des cultures mixtes se fait aussi sentir par le retard que le surpiquage du staphylocoque apporte à l'apparition des formes d'involution, comme le prouve l'expérience suivante :

Ces formes d'involution sont très nombreuses lorsqu'on se sert pour les ensemencements d'une dilution de colonie d'influenza dans une goutte de sang de cheval. Les colonies obtenues diluées dans une goutte de sang de cheval servent à obtenir des colonies successives.

Grâce à ce procédé, on obtient à partir de la troisième génération des colonies formées presque uniquement de filaments ; et à partir de la cinquième on ne trouve plus de formes courtes mais uniquement des formes ayant double de longueur et d'épaisseur et des extrémités irrégulières, formes qui se colorent difficilement au Ziehl dilué, et présentent çà et là des espaces clairs, tous caractères propres aux formes de dégénérescence.

Il arrive que quelquefois des tubes soient infectés par les germes de l'air. Il se développe alors des colonies géantes, et l'examen ne montre dans ces colonies que des formes normales. A la fin de son travail, Grassberger donne les conclusions suivantes :

« Si, dans un cas mixte, les crachats ne contiennent qu'une petite quantité de bacilles d'influenza, les bacilles ne donneront que des colonies géantes et des colonies jumelles.

« Si on note de pareilles colonies sur les tubes d'agar-sang, et que l'on constate leur absence sur les tubes d'agar ordinaire

(au cas où les crachats ne seraient pas hémorrhagiques), il importe de faire des réensemencements de contrôle sur agar-sang et sur agar ordinaire.

« Si après vingt-quatre heures on trouve sur les cultures initiales des colonies de staphylocoque, ou de quelque autre bactérie à développement semblable, il faut avec un grossissement de 20 diamètres examiner s'il n'y a pas, tout autour, des colonies claires comme du verre et transparentes.

« En observant toutes ces règles certainement on fera souvent avec certitude le diagnostic d'influenza dans des cas où une recherche superficielle aurait laissé passer le rôle de ce bacille. »

Tel est le travail de Grassberger. Son importance est capitale et, grâce à lui, la recherche de ce bacille doit devenir une chose aisée. Mais avant de présenter quelques observations et de parler des modifications apportées par nos recherches, je désire analyser la communication de Meunier que je reproduirai presque in extenso.

b) Recherches de Meunier. — Voici ses conclusions :

I. — La végétation de certaines bactéries sur une surface de gélose hémoglobinée (sang nature, solution aqueuse de sang, préparation commerciale d'hémoglobine) favorise la végétabilité du bacille de Pfeiffer ensemencé simultanément dans le même milieu.

II. — Si l'ensemencement du bacille grippal est fait en nappe et celui de la bactérie additionnelle en piqûre solitaire, les colonies du bacille de Pfeiffer prennent autour de la colonie surpiquée des dimensions géantes et une disposition satellitique, dans laquelle les colonies les plus centrales se montrent dix et vingt fois plus grandes que celles d'une culture témoin pure.

III. — Un certain nombre de bactéries exercent l'action fertilisante et déterminent le phénomène du satellitisme à l'égard du bacille de Pfeiffer (colibacille, typhique, diphtérique, sarcine, prodigiosus) ; les plus remarquables dans ce sens sont les staphylocoques doré et blanc.

IV. — Tandis que dans les cultures pures le succès de

la culture est souvent compromis par des variations minimes dans le degré d'alcalinité du milieu nutritif, dans les cultures mixtes au contraire (Pfeiffer et staphylocoque) les colonies du bacille grippal ont une fertilité constante, indépendante du degré d'alcalinité (Grassberger).

V. — Une culture de staphylocoque en bouillon sanglant donne après filtration un liquide possédant également des propriétés fertilisantes pour le Pfeiffer ; mais les cultures sont beaucoup moins luxuriantes que lorsqu'on fait l'ensemencement simultané en repiquant le staphylocoque.

VI. — La propriété fertilisante résulte non d'un produit direct sécrété par la bactérie adventice et diffusé autour d'elle, mais plutôt d'une modification chimique de l'hémoglobine du milieu, déterminée par cette bactérie et peut-être identique à celle produite dans la gélose sanglante chauffée de Vogel.

VII. — Meunier donne alors sa pratique courante, dont nous extrayons le paragraphe :

« 3° *Surpiquage*. — Il est indispensable, avant d'effectuer le surpiquage fertilisateur, de laisser sécher quelques heures le tube ensemencé, mais tenu verticalement à l'étuve ; on évite ainsi les bavures du surpiquage par glissement de la nappe liquide fraîchement étalée. Après quatre ou cinq heures on pratique en trois points du tube un ensemencement ponctiforme avec du staphylocoque doré. Une culture non surpiquée sert de témoin. »

c) Recherches personnelles. — Nos recherches nous ont amené tout d'abord à modifier en deux points de détail la technique des auteurs :

Tout d'abord ayant remarqué l'importance qu'il y avait à se servir d'hémoglobine fraîche, nous avons été conduit à la pratique du réensanglantement du tube d'agar-sang. En réajoutant au tube d'agar-sang une nouvelle quantité de solution d'hémoglobine, nous avons noté que les résultats obtenus étaient meilleurs, et depuis, dans nos cultures pures, nous avons utilisé ce procédé.

De plus, ayant eu l'occasion de repiquer tardivement au sta-

phylocoque des cultures pures du bacille de Pfeiffer, nous avons noté que le surpiquage tardif avait l'avantage considérable de faire naître des colonies géantes non seulement au voisinage de la culture favorisante, mais sur toute la surface du tube d'agar-sang employé. Dans ce cas les colonies les plus grandes ne sont pas toujours celles qui sont les plus rapprochées de la colonie de staphylocoque.

En outre, nous avons pu voir que le bacille de Pfeiffer était auto-inoculable ; c'est-à-dire qu'en étalant une culture géante sur une petite étendue de la surface de l'agar on obtenait une culture en nappe, culture considérable. Ces cultures en nappe se produisent quelquefois spontanément lorsque la superficie de l'agar est particulièrement humide.

Les cultures géantes que nous avons obtenues étaient de deux natures :

1° Les unes fortement convexes, transparentes au point de faire paraître opaques les colonies de pneumocoque, ne différaient que par leur grandeur de la colonie microscopique de la culture pure. Elles atteignaient au plus deux tiers de millimètre de diamètre. Elles existent surtout lorsque le microbe surajouté a des colonies peu exubérantes, ou petites et peu nombreuses. Ce sont les colonies de cristal.

2° Les autres plus planes, bleutées, quelquefois transparentes, mais le plus souvent simplement opalines, avaient une surface grenue, vue au microscope. Ce sont ces colonies bleutées, qui nous ont paru les plus importantes, car c'est la forme la plus fréquente dans les tubes initiaux et c'est à l'ignorance de cette forme que doit être due la rareté du bacille de Pfeiffer. Elles ont jusqu'à 4 ou 5 millim. de diamètre et peuvent devenir quelquefois tout à fait opaques.

Lorsque la culture vieillit, apparaissent au microscope des altérations diverses que la dessication exagère. Contentons-nous de noter une excavation circulaire en rigole qui donnerait à la coupe de la colonie un aspect d'accent circonflexe. Les auteurs allemands insistent vraiment trop sur ces détails peu importants.

Ces colonies bleutées se rencontrent dans des circonstances diverses.

Tout d'abord on les trouve très fréquemment dans les tubes de séparation de germes ; elles ne renferment alors que le bacille de Pfeiffer absolument pur.

On peut rarement en obtenir en culture pure en se servant des tubes d'agar où du staphylocoque a poussé vingt-quatre heures, et qui ont ensuite été stérilisés puis ensanglantés.

On n'obtient du reste ainsi que des résultats inconstants, mais qui expliquent peut-être la conception de Lindenthal que nous avons cité plus haut.

Quelquefois nous avons obtenu des colonies bleutées par symbiose dans la même colonie du bacille de Pfeiffer avec le pneumocoque, le streptocoque ou le cocco-bacille orangé. Ils'agissait alors de véritables cultures mixtes et d'un phénomène qui rappelle la biologie des lichens. Mais ce n'est là en somme que la réunion plus intime des deux parties des colonies que Grassberger a décrites sous le nom de colonies jumelles. Du reste nous avons vérifié tous les détails du mémoire de Grassberger et leur stricte exactitude ne laisse aucun doute sur l'identité des microbes.

C'est à cause de ces caractères de cultures mixtes que le bacille de Pfeiffer reste un microbe rare. Il demande en effet pour être trouvé à être cherché par une technique spéciale, qui commence à la préparation du milieu et qui finit à l'examen des lamelles.

Un grand principe se pose. Toute recherche doit être faite sur agar-sang, milieu seul vraiment favorable au bacille de Pfeiffer.

Il faut examiner soigneusement toutes les sortes de colonies développées sur les tubes initiaux, et prêter une importance particulière à toute colonie bleutée.

Si l'ensemencement a été fait, comme cela doit être, sur plusieurs tubes, tous ceux qui paraissent stériles doivent être examinés à la loupe ou au microscope (objectif II, oculaire I) et surpiqués par une strie étroite de staphylocoque. Ce n'est qu'après cette épreuve qui donnera souvent d'emblée le bacille

de Pfeiffer en abondante colonie que l'on pourra conclure à l'existence ou à l'absence du microbe.

Enfin nous ne parlons pas ici des précautions à prendre pour colorer le bacille, ce sont là des faits sur lesquels nous avons précédemment insisté.

III. — Expériences sur les animaux

Pour démontrer la spécificité d'un microbe, il est utile d'étudier les réactions que donne aux animaux son inoculation. Ces réactions sont, il est vrai, de nature bien différentes ; tantôt, et c'est le cas le plus heureux, l'animal reproduit la maladie humaine, dans ses diverses formes, c'est le cas pour le bacille de Koch ; tantôt le microbe porte en lui-même un pouvoir pathogène lié à son existence même. C'est ainsi que le pneumocoque de Talamon-Fraenkel tue la souris de septicémie, que le microbe d'Achalme tue le cobaye, pourvu qu'on inocule une culture vivante de cet organisme. Dans un troisième cas le microbe est accidentellement pathogène, c'est-à-dire que son pouvoir pathogène extrêmement variable dépend de certaines conditions de culture ou d'inoculation.

Quoi de plus instructif à ce point de vue que les expériences qui nous montrent le bacille du choléra n'entraîner la mort du cobaye dans certaines conditions qu'après injection de teinture d'opium ?

Il est enfin une circonstance à envisager, c'est l'association microbienne, association qui peut être virulente, soit qu'un des deux microbes — ceci est très important — devienne virulent par l'adjonction de l'autre, soit que leur mélange soit en lui-même plus virulent que chacune des espèces qui le constituent. C'est ainsi que Nobécourt a montré que dans quelques gastro-entérites du nourrisson la symbiose du streptocoque et du colibacille était plus virulente que les deux organismes isolés, fussent-ils injectés au même animal, mais en deux endroits différents.

Pour le cocco-bacille hémophile, on ne peut, avant nos recherches, établir aucune formule de pathogénéité. Nous croyons avoir déterminé sa formule biologique.

Les divers auteurs ont eu des résultats que l'on peut qualifier d'accidentels, dus non à la nature même du bacille, mais sans doute aux qualités de l'échantillon étudié. Aussi ne pouvons-nous souscrire à l'opinion de l'excellent traité classique de Macé qui s'explique ainsi :

« Les animaux d'expérience paraissent généralement peu sensibles aux inoculations du bacille de Pfeiffer. Chez les animaux vigoureux, on ne constate avec des doses moyennes qu'une réaction minime, un peu de fièvre. De très fortes doses tuent le lapin, en injection intra-veineuse. Les animaux affaiblis sont plus sensibles. L'inoculation sous-cutanée détermine fréquemment des abcès. Cantani dit avoir eu des résultats positifs en inoculant les cultures directement dans le cerveau du lapin; il faut alors des doses bien moins élevées de culture. »

Nous nous réservons de reprendre les expériences de Cantani sur lesquelles M. Metchnikoff a bien voulu appeler toute notre attention et que Martin a confirmées.

Nous désirons maintenant reproduire l'étude expérimentale faite par les auteurs, surtout celle de Pfeiffer et de Meunier. On verra combien leurs résultats diffèrent, ce qui prouve la non-existence d'une formule biologique de la valeur pathogène du microbe avant nos recherches.

a) Recherches de Pfeiffer. — C'est dans son grand mémoire de la *Zeitschrift für Hygiene*, 1893, que Pfeiffer, dont il faut suivre les travaux pas à pas dans cette question, publie ses recherches sur les animaux.

Après avoir constaté que d'une façon spontanée l'influenza n'atteint aucune espèce animale, ce qui, selon cet auteur, rend probable la nullité des inoculations, Pfeiffer entreprend des recherches sur les rats, souris, cochons d'Inde, lapins, cochons, chats et chiens. Voici les expériences sur les singes :

« 1° Un premier singe reçoit, le 12 décembre 1891, dans la

trachée une parcelle grosse comme une tête d'épingle de crachats d'influenza diluée dans un centim. cube de bouillon stérile. Pendant l'injection l'animal se débat, si bien qu'une partie pénètre dans le tissu de la paroi postérieure de la trachée.

Le septième jour, le singe, qui n'avait eu aucun symptôme morbide, fut trouvé mort. L'autopsie fait constater un abcès au point où l'injection avait pénétré (1).

Dans les poumons, il y avait quelques lobules atélectasiés, et les bronches qui y conduisaient contenaient des bouchons de pus jaune verdâtre. Le pus de l'abcès et des bronches, ensemencé sur agar ordinaire, ne donna aucune culture. L'examen microscopique fit constater de rares bacilles de l'influenza se colorant très mal ; il n'y avait aucun autre microorganisme.

Bien que la mort doive être attribuée à l'abcès rétrotrachéal, il est impossible de ne pas rapprocher les lésions pulmonaires de celles de l'influenza chez l'homme. »

2° Sur cinq autres singes, Pfeiffer fit des inoculations de cultures pures de bacilles d'influenza. Il prit des cultures fraîches de vingt-quatre heures sur agar sanglant et les dilua dans le bouillon de façon que 0,5 centim. cube de la solution obtenue correspondissent à un tube de culture. Mais comme ces cultures étaient faites à l'aide de sang humain que Pfeiffer employait alors exclusivement, cette quantité ne représentait certes que quelques milligr. de micro organismes.

Trois des singes reçurent une inoculation dans le poumon par piqûre de la poitrine. Ils eurent de la fièvre qui s'installa vingt à trente heures après l'injection et dura trois à cinq jours. La fièvre affectait un type franchement rémittent avec des abaissements le matin où la courbe atteignait la température normale. Le soir le thermomètre marquait 39°, 9 au lieu de 38° à 38°, 7 température normale de l'animal.

En outre les singes avaient une toux légère mais ne présentaient aucun symptôme considérable de maladie. La déferves-

(1) En somme, la blessure de la trachée a réalisé une infection mixte.

cence se fit en lysis, par abaissement progressif des températures vespérales, aucun phénomène ne marqua la venue de l'apyrexie.

Après quatorze jours une nouvelle inoculation chez les mêmes animaux amena une réaction bien plus faible. Ils présentaient une certaine immunité analogue à celle que l'on observe chez les hommes qui ont subi une première atteinte de la maladie.

Le quatrième singe fut inoculé dans les fosses nasales en évitant toute lésion de la muqueuse. Le même jour la température monta d'un degré et pendant quatre à cinq jours survint un état subfébrile dont la plus haute température 39°,9 se produisit le soir du troisième jour.

Tout en faisant remarquer qu'une conclusion générale ne peut se tirer d'expériences aussi peu nombreuses, Pfeiffer fait remarquer l'analogie entre les phénomènes observés chez le singe et les formes légères de la grippe chez l'homme. Mais l'augmentation de la dose, trop minime dans les premiers, cas lui permet de déterminer des intoxications graves et même d'amener la mort.

Voici une nouvelle expérience portant sur le cinquième singe de la deuxième série.

3° Ce singe, dont la température normale oscillait entre 37 et 38°, reçut le 30 mai trois cultures complètes diluées dans du bouillon en inoculation dans la trachée. Le même soir la température monta rapidement à 39°,2 ; le jour suivant l'animal paraissait gravement malade, la température baissait, et le 1er juin au matin, quarante-huit heures après l'injection, la mort survint avec des symptômes de prostration et d'hypothermie et cependant l'autopsie faite immédiatement ne révéla aucune lésion. Mais les lamelles faites avec les sécrétions bronchiques, le suc pulmonaire et le sang montrèrent des bacilles de l'influenza en petite quantité, il est vrai. La culture montra que le bacille de l'influenza était resté pur de toute infection secondaire. La rareté du bacille qui ne s'est pas multiplié dans l'organisme fait conclure que la mort est due à la résorption de produits toxiques.

Dans des recherches ultérieures sur les toxines de l'influenza, Pfeiffer a employé le lapin qui paraît très sensible à ce poison. Par injection intra-veineuse d'une culture de vingt-quatre heures sur agar-sang, culture diluée dans le bouillon, l'animal devient malade, et cela de une heure et demie à deux heures après l'inoculation. La dyspnée et un affaiblissement considérable de la force musculaire apparaissent alors. La température peut atteindre jusqu'à 41°,5. Après cinq à six heures, les animaux commencent à redevenir vifs, ils reprennent leur position normale et se conduisent comme des animaux sains. Après vingt-quatre heures, il ne reste comme symptôme qu'une légère élévation de température.

Mais si on augmente la dose de façon à la doubler, ou à la tripler, les animaux réagissent d'une façon analogue mais bien plus intense. La température s'abaisse à 36 degrés et lorsque la mort survient, on ne trouve à l'autopsie aucune lésion considérable. Les recherches dans le sang et dans les organes montrent que le bacille, loin de se multiplier, se détruit rapidement dans l'organisme du lapin. Les cultures donnent le bacille en culture pure.

En opérant avec des cultures tuées par le chloroforme, on peut, d'après Pfeiffer, obtenir chez le lapin la même dyspnée et le même affaiblissement de la force musculaire qu'il a obtenus avec les cultures vivantes. Cette dyspnée et cette parésie musculaire ressemblent bien aux symptômes de la grippe chez l'homme.

La souris meurt par injection dans le péritoine d'un dixième de la dose mortelle pour le lapin.

Le cochon d'Inde supporte des quantités relativement considérables de bacilles d'influenza.

Ce sont là des expériences relativement positives. Les résultats ne sont obtenus qu'avec de fortes doses, et comme conclusion Pfeiffer est obligé de dire : « Je n'ai jamais obtenu une multiplication du bacille introduit, je n'ai jamais observé une véritable infection et cela dans cent expériences portant sur

les lapins avec du sang ou du crachat d'influenza inoculé à petites doses dans les veines, la trachée ou le poumon. »

b) Recherches de Grassberger. — Dans son article du *Centralblatt*, mars 1898, Grassberger publie la note suivante sur le rôle pathogène du cocco-bacille de Pfeiffer.

Il regrette que les circonstances extérieures l'aient empêché d'expérimenter comparativement sur les espèces A et B que nous étudions en un autre chapitre et il ajoute : « Un cas nouvellement observé de bronchite grippale chez un malade mort de mal de Bright a montré dans les cultures un bacille ayant une tendance considérable à la formation de filaments.

Trois cochons d'Inde reçurent dans le péritoine d'après la méthode de Delius et Kolle une injection d'une culture pure de quarante-huit heures faite sur le milieu de Vogel ; l'un d'eux mourut après cinq jours ; les deux autres guérirent après une courte maladie.

L'autopsie montra un exsudat séreux dans le péritoine en petite quantité, avec un dépôt de fibrine peu abondant sur le foie et la rate. Des bacilles d'influenza en petite quantité se trouvaient dans l'exsudat, et les cultures sur agar-sang restèrent négatives.

Il faut dire que l'animal mort avait reçu une dose correspondant à un tube de culture, les deux autres une dose correspondant à la moitié ou au tiers d'un tube.

La virulence de cette culture est donc très faible.

Grassberger n'a donc pas, lui non plus, observé d'infection véritale.

c) Recherches de Meunier. — Les expériences de Meunier présentent un intérêt considérable, tant par les résultats obtenus que par la discordance entre ses résultats et ceux de Pfeiffer. Nous allons les analyser et les reproduire, en indiquant les réflexions qu'elles suggèrent à leur auteur.

Voici les résultats de ses expériences :

« *Grenouille.* — Une injection sous-cutanée de X gouttes d'une culture de cocco-bacille (fond de tube vérifié) n'a produit aucun résultat. »

« *Pigeon.* — Le sang du pigeon étant extrêmement propice à la culture du cocco-bacille, il nous vint naturellement à l'esprit d'éprouver la susceptibilité de cet animal vis-à-vis du microbe : une injection de 1 centimètre cube d'un bouillon sanglant abondamment cultivé dans la veine axillaire de l'oiseau, ne lui produisit aucun effet apparent ».

« *Souris.* — Plusieurs souris ont été inoculées avec divers liquides contenant du cocco-bacille pur : toutes ont survécu. Deux d'entre elles ont reçu des liquides extraits fraîchement d'un de nos sujets, liquides dont l'examen sur lames et les ensements ultérieurs ont démontré la richesse extraordinaire en bactéries. La première reçut III gouttes du sang d'une ponction pulmonaire, la seconde IV gouttes de la sérosité pleurétique du même sujet ; elles n'en éprouvèrent aucun trouble apparent.

Deux autres souris furent inoculées sous la peau avec 1/2 ou 1 centimètre cube de fond de tube de culture jeune ; malgré ces doses relativement considérables, elles survécurent. »

« *Cobaye.* — Des cultures liquides de cocco-bacille injectées dans le péritoine du cobaye, à la dose de 1/2 et 1 centimètre cube, sont restées également sans résultat. »

« *Chien.* — Un chien de moyenne taille auquel nous injectâmes dans la trachée 1 centimètre cube d'un bouillon ayant lavé la surface d'une culture sur gélose sanglante, ne manifesta aucun trouble pendant les jours suivants : la température resta normale, son appétit excellent, son entrain ordinaire. »

« Donc jusqu'ici, aucun des animaux expérimentés, grenouille, pigeon, souris, cobaye et chien n'a paru vulnérable par le cocco-bacille : notre conclusion est autre en ce qui concerne le lapin. »

Une série de sept expériences conduit Meunier à la conclusion suivante :

« En résumé, nous voyons que le cocco-bacille isolé par nous a été pathogène pour le lapin, et cela suivant deux modes : 1° habituellement il ne confère au lapin qu'une maladie passagère, caractérisée par une hyperthermie intense, de l'anorexie et de l'abattement, syndrome morbide qui doit être attribué plutôt à

une toxémie qu'à une infection proprement dite ; en faveur de cette hypothèse nous avons l'expérience II dans laquelle l'animal est mort sans que les ensemencements de son sang aient permis de retrouver la bactérie injectée, et surtout l'expérience III où nous voyons le syndrome morbide se produire après injection d'une culture stérilisée.

2° Exceptionnellement, ainsi que le prouvent nos expériences I et III, le lapin peut être infecté réellement, c'est-à-dire constituer un milieu favorable au développement de la bactérie : celle-ci, soit à cause de la dose d'inoculation, soit à cause de sa virulence, soit à cause d'un état de réceptivité spécial à l'animal, germe dans le sang et crée dans les organes (poumons et reins) des lésions anatomiques plus ou moins graves. »

En comparant ses résultats à ceux de Pfeiffer, Meunier s'exprime de la manière suivante : « Le second point, dit-il, par lequel nos résultats diffèrent de ceux de Pfeiffer est relatif à la pathogénéité du cocco-bacille pour le lapin. Encore ne sommes-nous séparés que par une question de degré, puisque l'auteur allemand admet que le lapin auquel on injecte une dose suffisante d'une culture de bacille grippal, peut être tué par toxémie, le sang et les organes ne contenant plus dans ce cas la bactérie injectée, et qu'en somme, la plupart de nos expériences nous ont conduit à la même conclusion.

La dissidence surgit seulement de ces deux faits, que dans un cas (exp. I) l'animal tué par injection de un centimètre cube de bouillon nous a fourni un sang tellement riche en microbes qu'il fallait évidemment mettre cette pullulation sur le compte du développement de la bactérie dans le corps de l'animal (sans nier pour cela que la mort ne fût survenue par toxémie puisque les organes ne présentaient pas de lésions constituées) et que dans un autre cas (exp. III) l'injection expérimentale s'est nettement localisée puisque notre lapin a succombé avec deux foyers de broncho-pneumonie et des hémorrhagies interstitielles des reins, le microscope décelant dans toutes les lésions la présence exclusive du cocco-bacille injecté.

Cette dernière expérience, unique dans la série, ne peut être un argument contre l'identification de notre cocco-bacille et du bacille de Pfeiffer ; la virulence des espèces microbiennes est trop variable pour qu'un fait pareil puisse porter atteinte à l'essentialité d'une espèce définie par tous ses autres caractères, et sa seule conséquence est de prouver en somme que le bacille découvert par Pfeiffer peut exceptionnellement conférer au lapin une infection généralisée avec lésions locales. »

Bien que ce soit là une exception, il est difficile de ne pas en tenir compte et de ne pas insister sur la variabilité extrême des résultats expérimentaux.

d) Recherches d'Elmassian. — Les expériences d'Elmassian, faites avec un microbe que nous réunissons au bacille de Pfeiffer (voir l'unité du bacille de Pfeiffer) ne concordent nullement avec celles des autres auteurs.

Le lapin résiste à dix centimètres cubes d'injection intra-veineuse de culture liquide, et meurt de cachexie lente si on dépasse cette dose. Le pigeon et la souris résistent.

Le cobaye est sensible aux inoculations intrapéritonéales.

« Si l'on injecte dans le péritoine d'un cobaye de 200 grammes, deux à quatre centimètres cubes d'une culture en bouillon sérum de quarante-huit heures, l'animal succombe le plus souvent en moins de vingt-quatre heures, l'abdomen est tendu, douloureux. L'animal reste immobile. La température s'élève rapidement de 4 à 5 degrés dès la première heure qui suit l'injection.

A l'autopsie on constate une péritonite généralisée caractérisée par une teinte rosée de la séreuse, et par la présence d'un exsudat séro-fibrineux plus ou moins abondant. Au niveau de la face convexe du foie on voit souvent une exsudation abondante formant un revêtement gris jaunâtre continu. De plus, le cobaye présente une péricardite séreuse à exsudat riche en microbes, et le sang du cœur ensemencé donne de belles cultures. »

André Veillon a injecté un centimètre cube dans la veine de l'oreille d'un lapin de 1,850 grammes ; le lapin a eu un peu de fièvre et a guéri.

Une inoculation de un demi-centimètre cube dans le péritoine d'un cobaye de 390 grammes ne donna aucun résultat.

Si Bruschettini a tué le lapin par injection massive intra-dure-mérienne ou intrapéritonéale, Brose n'obtient par inoculation sous-cutanée que des nodules qui se résorbent plus ou moins rapidement.

e) Recherches personnelles. — En présence de ces résultats, nous avons fait avec nos échantillons un certain nombre d'expériences. Nous avons désiré utiliser le procédé du sac de collodion, mais nous avons appris qu'une série d'expériences dirigées dans ce sens par M. Dujardin-Beaumetz à l'Institut Pasteur ne lui avait donné aucun résultat.

Nous avons alors inoculé des lapins dans les veines de l'oreille avec des cultures pures. Nous n'avons obtenu aucun résultat constant. Par contre, un lapin inoculé avec un mélange de culture de cocco-bacille hémophile et d'une culture ancienne du méningocoque que nous avons étudiée avec Thiercelin est mort en trois semaines de cachexie, et à l'autopsie nous n'avons ni sur lamelles ni par les cultures pu déceler la présence d'un microorganisme quelconque. Ce qui est important, c'est que contrairement à notre pensée, le bacille de Pfeiffer n'a pas réveillé la virulence du méningocoque.

Mais cette expérience nous conduisit à employer systématiquement les inoculations mixtes, ainsi que Grassberger avait utilisé les cultures mixtes.

Dans cet ordre d'idées, nous avons inoculé à la souris un mélange de cultures de pneumocoques et de bacilles de Pfeiffer. La souris est morte en vingt-quatre heures, de septicémie à pneumocoques, et ni sur lamelles ni en cultures, le sang du cœur n'a montré le cocco-bacille de Pfeiffer sans doute détruit dans l'organisme.

Le tube de culture inoculé est celui qui présentait les cultures vraiment mixtes que nous avons signalé à la *Société de Biologie*.

La poursuite de cette expérience nous a permis d'étudier un phénomène bien curieux. Si partant du même échantillon de

pneumocoque, on cultive en série parallèle une série de tubes contenant du pneumocoque pur et une série de tubes contenant du pneumocoque et du Pfeiffer (sur agar-hémoglobine), après quelques passages, la culture pure du pneumocoque ne se repique pas, tandis que la culture du pneumocoque mêlé au Pfeiffer se continue presque indéfiniment. Nous avons répété souvent cette expérience, elle a été toujours concluante et positive.

Il nous a semblé qu'il s'agissait là d'un effet favorisant du Pfeiffer sur le pneumocoque analogue au phénomène des cultures mixtes, qu'ont signalé Grassberger et Meunier, et que nous-même nous avons étudié et cette persistance de la vitalité du pneumocoque est peut-être une indication sur le rôle biologique du bacille de Pfeiffer.

Incapable dans les cas purs, en pathologie humaine, comme en expérimentation animale, sauf rares exceptions, de déterminer la mort, il ne l'amène dans un certain nombre de cas, qu'en maintenant l'existence du microbe d'infection secondaire, dont l'organisme triompherait s'il ne puisait dans la protection du bacille de Pfeiffer une force spéciale.

Nous rapprocherons le fait suivant :

Dans un de nos cas, le streptocoque s'est présenté dans nos tubes de séparation de germes, en grosses colonies crémeuses, blanchâtres, analogues aux colonies ordinaires de staphylocoque blanc. Dès qu'il a été mis en culture pure, le streptocoque a repris son aspect caractéristique.

Des expériences d'inoculations soit au même point, soit en des points différents de l'organisme d'une culture de cocco-bacille de Pfeiffer et de toxines ne nous donnèrent pas de bons résultats.

Par contre, nous considérons l'expérience suivante comme donnant la formule biologique du cocco-bacille hémophile (1).

(1) On sait que Cantani (*Zeitschrift für Hygiene*, octobre 1896) a montré l'action spéciale de la toxine du cocco-bacille, sur le système nerveux, que Delius et Kolle ont donné des péritonites au cobaye, en inoculant dans le péritoine des doses considérables de culture faite dans un mélange de bouillon et de sang de pigeon défibriné (*Zeitschrift für Hygiene*, 1897).

Le lapin inoculé dans le poumon avec un mélange de culture de cocco-bacille hémophile, et d'une ancienne culture non virulente de staphylocoque doré, meurt de congestion pulmonaire, en général avec septicémie.

Il y a là un moyen certain d'amener la mort de l'animal, et comme les autres inoculations ne donnent qu'une mortalité faible et irrégulière, nous espérons, en continuant nos recherches, arriver à immuniser le lapin contre le cocco-bacille hémophile.

Les tentatives de Delius et Kolle laissent en effet la voie ouverte : ces auteurs ont cherché à immuniser les cobayes en leur injectant des doses de plus en plus grandes de culture, ils ne sont arrivés qu'à augmenter la résistance à l'infection, sans obtenir une immunité spécifique puisque les cobayes immunisés contre d'autres microbes présentaient une résistance identique.

IV. — L'unité du cocco-bacille hémophile

La question de l'unité du bacille de Pfeiffer repose sur les recherches de plusieurs observateurs. Elle peut se diviser en deux chapitres distincts.

1° En étudiant la morphologie du bacille de l'influenza, Pfeiffer (1) décrit le pseudo-bacille de l'influenza et Grassberger sépare les espèces A et B.

2° En reprenant à l'Institut Pasteur les recherches sur ce bacille, Elmassian arrive à le cultiver sur des milieux additionnés de liquide organique sans hémoglobine et hésite à réunir au bacille de Pfeiffer le microorganisme étudié.

Dans nos recherches personnelles nous avons pu résoudre le premier problème, et l'analyse serrée des faits joints à quelques faits nouveaux nous permettra, je crois, de trancher la deuxième difficulté.

a) Recherches de Pfeiffer. — Dans le cours de ses recherches, Pfeiffer a noté qu'il ne trouvait le cocco-bacille que chez

(1) Pfeiffer depuis a renoncé à son idée du pseudo-bacille de l'influenza.

des malades atteints ou convalescents de l'influenza. En l'absence de toute expérience concluante sur les animaux, ce fait avait entraîné sa conviction sur la nature spécifique du bacille.

Mais après la fin de l'épidémie de grippe, il a étudié une série de cas dont trois lui ont paru offrir un intérêt particulier.

Il s'agit de trois cas de broncho-pneumonie qui ont amené la mort d'enfants atteints de diphtérie.

Dejà à l'examen macroscopique, Pfeiffer constata l'analogie des lésions observées avec les lésions grippales. Mais à l'examen microscopique on trouve à côté de quelques bacilles diphtériques et d'un grand nombre de streptocoques, une quantité considérable de petits bacilles qui étaient distribués en groupe dans le protoplasma des cellules de pus.

Ces petits bacilles ressemblaient par leur forme et leur difficulté à se colorer, presque absolument au véritable cocco-bacille, mais leurs dimensions étaient un peu plus grandes.

La culture accentua la ressemblance. Ils ne poussèrent que sur agar-sang et donnèrent des colonies qui reproduisaient jusqu'au moindre détail l'aspect des véritables colonies de bacilles de la grippe.

Mais par un examen plus précis, l'auteur put constituer des différences et séparer le *vrai et le pseudo-bacille de l'influenza*. Ces différences se sont surtout montrées sur des cultures de vingt-quatre heures faites sur agar-sang humain sur des lamelles faites autant que possible dans des conditions identiques ; le *pseudo-bacille de l'influenza* apparaissait dans toutes ses dimensions remarquablement plus grand que le vrai bacille de Pfeiffer. Il montrait en outre une tendance extraordinaire à former de longs filaments, tandis que dans les cultures témoins du vrai bacille, ces filaments étaient absents ou très rares.

Ces différences ont paru constantes et tellement nettes que selon l'auteur allemand elles doivent frapper même un observateur superficiel.

Mais cependant l'ensemble des caractères rapproche tellement les deux microbes que Pfeiffer les considère comme les mem-

bres d'un même groupe, et aussi rapprochés que les différentes formes du bacille virgule de Koch ou du bacille de Löffler, qu'il considère que le pseudo-bacille peut avoir dans les broncho-pneumonies et dans certaines affections un rôle tout à fait prépondérant, qu'il déclare que le diagnostic bactériologique des deux variétés, impossible à établir par frottis de lamelles ou par examen des coupes, nécessite l'emploi des cultures dans les conditions indiquées.

En somme, pour Pfeiffer, dans son mémoire de 1893, le pseudo-bacille de l'influenza est une variété du bacille de l'influenza qui s'en sépare par des dimensions plus grandes et par la tendance à donner rapidement des formes involutives.

Il nous faut maintenant analyser un très intéressant mémoire de Grassberger, paru dans le *Centralblatt für Bakteriologie*, en mars 1898 et intitulé : « Sur la question des filaments dans les cultures du bacille de l'influenza. »

b) Recherches de Grassberger. — Dans ce travail fort intéressant, Grassberger étudie certaines conditions favorables à la culture du bacille de Pfeiffer, qui sont signalées à leur place. Il cherche surtout, comme nous l'avons indiqué, à séparer le bacille de Pfeiffer en deux espèces, les espèces A et B.

Tout d'abord Grassberger cite un certain nombre de travaux faits sur la question.

Borchardt a touvé dans un cas le pseudo-bacille de l'influenza et le considère comme une modification du véritable bacille.

Pielicke (*Berliner klin. Wochensch.*, 1894, n° 23) a remarqué dans un cas des bacilles qui tout d'abord ressemblaient absolument au pseudo-bacille de l'influenza. Après trois semaines de culture, ces bacilles poussèrent avec les mêmes caractères macroscopiques, mais sur lamelles leur taille était diminuée et ils avaient la petitesse du véritable bacille.

Dans une série de cinq cas étudiée par Pielicke, cet auteur trouve un bacille ayant des dimensions doubles de celles du vrai bacille, et une tendance considérable à la formation de filaments. Après une culture prolongée, Pielicke n'eut plus dans ses cul-

tures que des formes courtes, typiques, analogues à la forme normale décrite par Pfeiffer.

Ainsi Pielicke entrevit une partie de la solution du problème.

Krüse (Flügge, *Mikroorganismen*, II, p. 434) a retrouvé le pseudo-bacille de l'influenza et pense qu'il est pathogène pour les animaux et non pour l'homme.

Lindenthal attribue aux conditions de culture l'apparition des formes longues et l'augmentation de la grosseur.

Delius et Kolle (*Zeitschrift für Hygiene*, märz 1897) attribuent ces filaments à la mauvaise qualité du milieu de culture. Nous verrons que nos recherches précisent ce point.

Grassberger a fait ses recherches sur plus de 40 échantillons de bacilles de l'influenza retirés de cas où ce bacille était pur ou associé. Ses recherches ont été faites toujours dans des conditions semblables et identiques. Il a pu séparer deux espèces, l'espèce A et l'espèce B qui présentaient des particularités tout à fait différentes; l'espèce A vient d'un malade de 36 ans qui fut atteint d'une bronchite grippale et guérit après vingt-cinq jours de maladie.

L'espèce B vient d'une malade qui présenta, au cours d'une attaque de grippe, une pleurésie purulente à pneumocoques, derrière un foyer de broncho-pneumonie et une poussée d'endocardite aiguë. C'est cette espèce, disons-le immédiatement, que Grassberger sépare à cause de sa richesse en filaments dans les cultures. Cette richesse apparut après un séjour de vingt-quatre heures à l'étuve des cultures mixtes, bien que, fait très important, sur frottis fait avec les organes, cette espèce B se présenta tout d'abord avec tous les caractères du bacille normal de l'influenza décrit par Pfeiffer et qui correspond à l'espèce A de Grassberger.

Cet auteur attache beaucoup d'importance à la différenciation des deux espèces qui ont gardé leurs caractères différentiels du début d'avril au commencement d'octobre 1897. Il a employé sa méthode de culture mixte et s'est servi du milieu de Vogel,

que nous avons décrit plus haut, et qui selon lui est très propre à la différenciation des espèces. Ce milieu fabriqué par le mélange à chaud de l'agar et de la solution d'hémoglobine est, en somme, un milieu d'agar-hématine, et dans nos recherches il nous a donné de très mauvais résultats.

Voici la description que fait Grassberger de ses deux espèces :

L'espèce A dans des cultures bien développées sur agar-sang donne au bout de vingt-quatre heures les figures typiques et classiques du bacille de l'influenza.

Dans une culture très importante on remarque quelques bacilles aussi courts que les autres, mais larges et épais.

Mais presque tous les bacilles se colorent facilement et également, leurs extrémités sont arrondies. Seuls ces bacilles plus épais restent souvent moins colorés, quelques éléments sont plus colorés aux extrémités qu'en leur milieu, d'autres ont la forme ovalaire. On trouve de courts filaments qui atteignent au plus le triple de la longueur ordinaire et qui restent en petite quantité.

Après quarante-huit heures éclate l'inégalité de coloration des microbes dont les uns restent très pâles, d'autres se colorent d'une façon intensive.

Dans les vieilles cultures la différence de coloration d'un même bacille vient, comme on peut s'en assurer par les grossissements très puissants, de l'existence dans le bacille de points très colorés. Les filaments se multiplient, ils restent pourtant assez rares pour qu'on n'en trouve pas toujours dans le champ du microscope ; quelques-uns présentent des renflements soit à l'une de leurs extrémités, soit aux deux extrémités, soit au milieu même de l'élément.

Cette espèce A peut encore se repiquer après trois ou quatre jours en tubes d'agar-sang pur, après six jours en cultures mixtes, après dix jours sur le milieu de Vogel.

Quel que soit le moment du repiquage, même si on le fait près de la date de la mort, on ne constate pas l'apparition dans les nouvelles cultures de filaments plus nombreux.

« Une fois, dit Grassberger, j'ensemençai de l'agar-sang avec un tube de bouillon sang où une culture de bacille A, d'abord mise à l'étuve quarante-huit heures, vivait dans une armoire à la température ordinaire. J'obtins par ce repiquage des microbes qui gardaient tous les aspects de l'espèce A.

En résumé, l'espèce A correspond au bacille tel qu'il est décrit par Pfeiffer.

Quant à l'espèce B, elle s'en sépare par de notables différences. D'abord on trouvait dans les colonies géantes en grande quantité et quelquefois même presque exclusivement à côté des formes courtes typiques, des éléments ayant plus de trois fois leur longueur, souvent plus pâles, égaux en épaisseur.

Beaucoup de ces formes longues présentaient des extrémités effilées; sur les préparations colorées à la fuchsine on voyait souvent les pôles renflés en massue et dans le corps du microbe des espaces ronds ou ovales non colorés.

Avec l'âge, les formes devenaient de plus en plus anormales.

A égale distance des colonies de staphylocoques, il semblait qu'il y eût une égale quantité de filaments; mais Grassberger n'a pas pu établir une loi de rapport entre la distance qui séparait les colonies d'influenza de la colonie de staphylocoque et leur richesse en filaments.

Ici comme pour l'espèce A, du bacille de l'espèce B conservé un mois dans le bouillon sanglant fut repiqué sur agar-sang et donna les formes caractéristiques.

Mais nous enregistrons les deux phrases suivantes : « Il est à noter que souvent des préparations de colonies géantes de l'espèce B montrèrent sur lamelles des formes qu'on ne pouvait séparer de l'espèce A. (Les repiquages donnaient l'aspect typique de B.)

Une culture abondante sur agar de Vogel nous donna souvent dans les premières quarante-huit heures des formes identiques à celles de l'espèce A. »

Comme conclusion, Grassberger déclare que l'espèce A est caractérisée par l'absence de tendance à la formation de formes

longues, tendance très puissante dans l'espèce B, mais qui ne se manifeste pas dans toutes les conditions, et, un peu plus loin, il déclare qu'il est parfois difficile de ranger un échantillon donné dans la série A ou B qui sont en somme les deux extrêmes d'une série interrompue.

N'est-ce pas avouer qu'il s'agit là d'une division purement schématique et d'une simple vue de l'esprit, ainsi qu'il résulte des exceptions indiquées par Grassberger lui-même, dont la dernière est la plus frappante.

Sans raison apparente, dit-il, sans variation du milieu de culture un échantillon à formes courtes lui donna une fois des préparations à nombreux filaments (1).

c) Recherches personnelles. — Nous repoussons quant à nous l'existence du « pseudo-bacille de l'influenza », et la constitution des espèces A et B à cause des résultats que nous avons obtenus dans nos cultures.

En effet, nous avons pu obtenir des formes courtes avec des échantillons à forme longue et inversement, sans que malheureusement nous ayons pu déterminer les causes de ces variations. Des ensemencements différents chez le même malade nous ont donné tantôt des formes courtes, tantôt des formes longues. Dans les cultures à formes longues, nous avions de très nombreuses formes d'involution et presque toujours il restait quelques éléments courts représentant la forme de Pfeiffer typique.

Entrons maintenant dans quelques détails. Dans notre cas n° 12, les poumons ensemencés donnent du Pfeiffer à forme courte, le sang du cœur donne du Pfeiffer à forme longue. Voici l'extrait de notre cahier de notes :

Mardi 4 juillet. Tube initial ensemencé avec le poumon. — Colonies de diplocoques lancéolés prenant le Gram, et colonies bleutées faites par un cocco-bacille, difficile à colorer et perdant le Gram.

(1) Dans une étude sur l'influenza sporadique, Lindenthal conclut comme nous.

V. Il n'y a pas lieu de maintenir l'espèce « Pseudo-influenza bacillus ».

Tube initial du sang de cœur. — Colonies de pneumocoques. Fin pointillé, formé de colonies transparentes comprenant les formes les plus variées, quelques cocco-bacilles normaux, formes longues très fines, ou trapues, courbes ou droites.

En continuant la culture on voit le Pfeiffer à formes courtes du poumon devenir un Pfeiffer à formes longues et même l'ensemencement d'un organe donne naissance dans deux tubes, une fois au Pfeiffer court et une fois au Pfeiffer long.

Vendredi 7 juillet. — Un deuxième tube du poumon, qui paraissait stérile, a été surpiqué au staphylocoque. Après trois jours, pluies de colonies transparentes, non confluentes, légèrement bleutées formées d'un bacille perdant le Gram à formes très variables : quelques rares cocco-bacilles, mais des formes longues, irrégulières, à renflements terminaux ou médians, droites, courbes, en massue.

Ce tube est repiqué sur 3 tubes, deux donnent des formes longues, l'autre la forme courte.

Voici la note :

Lundi 10 juillet. — Les repiquages du deuxième tube du poumon repiqué au streptocoque donnent les colonies bleutées transparentes types du Pfeiffer. — Sur lamelles de deux des tubes, bacilles à formes courtes (environ un quart), le reste présente des formes ovales, bâtonnets trapus, en massue, à renflement médian, à lacune claire, etc.

Les lamelles du troisième tube ne donnent que des formes courtes.

Le deuxième tube de cete série repiqué donne des formes courtes, et une série donne la permanence des formes courtes.

Nous n'avons pu garder le Pfeiffer du cas n° 12 que jusqu'au 20 juillet.

Ajoutons pour être complet, que le Pfeiffer du sang du cœur après quelques repiquages montrait des formes courtes en beaucoup plus grande quantité Il suffit quelquefois d'un changement de milieu pour transformer le Pfeiffer d'une forme dans l'autre.

Dans le cas n° 15, nous avons isolé un Pfeiffer à formes courtes: repiqué sur agar hydrocèle après repiquage au staphylocoque, il a donné le résultat suivant : Formes longues, diplocoques, bacilles renflés droits et courbes, formes de pseudo-streptocoques, à grains allongés, reliés par un mince trait d'union.

d) Le travail d'Elmassian. — La deuxième question n'est point malheureusement aussi facile à trancher. Elle est née avec le travail d'Elmassian dont nous trouvons l'analyse dans sa note à la *Société de Biologie*, 10 juin 1899.

Voici sa communication :

« *Note sur un bacille des voies respiratoires*. — Au cours de recherches bactériologiques sur l'étiologie de la coqueluche, mon attention a été attirée sur un petit bacille fin, présentant avec le bacille de l'influenza décrit par Pfeiffer les plus grandes analogies. Ce bacille, que j'ai isolé 8 fois sur 32 examens d'expectoration de coquelucheux, se cultive bien sur la gélose sanguine ; il y forme de petites colonies visibles à la loupe seulement. Il ne se développe pas sur la gélose ordinaire non additionnée de sang ou de sérum.

Il existe en plus ou moins grande abondance dans la sécrétion bronchique et peut être aussi reconnu par l'examen microscopique. Il se colore faiblement et ne prend pas le Gram. Comme aspect et comme dimensions, il ne se différencie en rien du bacille de Pfeiffer. J'ai examiné ensuite comparativement l'expectoration bronchique de malades adultes ou enfants atteints de tuberculose pulmonaire, de pneumonie franche, de broncho-pneumonie, et j'ai pu dans un certain nombre de cas isoler un bacille absolument identique.

J'ai pu comparer mon microbe à celui que Meunier avait isolé d'un certain nombre de cas de broncho-pneumonie infantile et dont M. Dujardin-Beaumetz a eu l'obligeance de nous donner une race. Ici aussi il y a une identité absolue.

Enfin j'ai étudié dans de bonnes conditions six cas de bronchite grippale au cours de l'épidémie d'influenza qui a sévi ce printemps sur Paris. *Trois fois il m'a été impossible de déceler*,

tant par l'examen microscopique que par la culture, la présence du bacille de Pfeiffer.

Chez les trois autres malades qui appartenaient à la même famille, l'expectoration bronchique renfermait en abondance un petit bacille identique à celui que j'avais retiré de l'expectoration de coquelucheux, de tuberculeux et de pneumoniques. Ce bacille présente tous les caractères assignés par Pfeiffer au bacille de l'influenza.

Je ferai remarquer cependant qu'au point de vue de la culture, j'ai obtenu un développement aussi marqué sur gélose sérum, que sur gélose ensanglantée, mais que le même fait s'est produit pour le bacille isolé des cas d'influenza que pour celui retiré de l'expectoration des coquelucheux.

En raison des analogies frappantes qui existent entre le bacille décrit par Pfeiffer et celui que j'ai isolé, je pense que le bacille de l'influenza ne constitue qu'une variété d'une espèce extrêmement fréquente sur la muqueuse des voies respiratoires humaines. Nous croyons qu'il peut en résulter des confusions et que de nouvelles recherches à la fois bactériologiques et cliniques pourront seules nous renseigner sur le rôle joué par ce bacille dans la pathologie broncho-pulmonaire. »

En somme, Elmassian hésite à réunir ce bacille au bacille de Pfeiffer, uniquement parce qu'il pousse sur agar-ascite. Nous savons d'autre part que le microbe décrit par Meunier a pu être également cultivé sur agar-ascite malgré l'analogie évidente avec celui décrit par Pfeiffer.

Enfin dans son article des *Annales de l'Institut Pasteur*, Elmassian a écrit ceci : « Le sérum de cheval par contre ne nous a pas paru se prêter à la culture de notre microbe. » Or Pfeiffer en 1893 parle uniquement du sérum de sang de cheval (Pferdblutserum).

Nous avons essayé à notre tour de cultiver nos échantillons sur milieux additionnés de liquide organique. Nous nous sommes servi de sérum humain tyndalisé, de sérum de cheval et de liquide d'hydrocèle. Nous avons obtenu des résultats remar-

quables par leur inconstance et variant avec le liquide organique employé. Le sérum de cheval ne nous a donné aucun résultat. Seul le liquide de l'hydrocèle nous a donné des cultures apparentes après repiquages au staphylocoque, mais les colonies restaient petites, elles étaient loin de la force, de la richesse, de l'extension des tubes témoins d'agar-sang. En somme, ces milieux étaient des milieux de culture inférieurs ou inconstants.

J'insiste sur le mot inconstant, car c'est là selon moi qu'existe la solution du problème. Nous ne croyons pas que du fait qu'un microbe ne pousse pas sur gélose additionnée d'un certain liquide organique albumineux (ascite, sérum, hydrocèle), on puisse conclure que tout milieu analogue lui sera contraire. M. Metchnikoff, à qui nous avons soumis cette proposition, lui a donné l'appui de sa haute compétence.

Or j'ai relu à ce point de vue le mémoire de Pfeiffer. Celui-ci a essayé uniquement le sérum de sang de cheval. Il n'a eu aucun résultat ; Elmassian non plus et nous de même. Peut-être aurait-on eu plus de succès avec d'autres sérums ou d'autres liquides.

Il faut bien admettre l'inconstance de ces milieux puisque des observateurs de la haute valeur de Meunier ont cru à tort que leur échantillon ne poussait pas dans ces conditions.

Etant donné ce qu'a écrit Meunier, étant donné l'emploi exclusif fait par Pfeiffer du sérum de sang de cheval, étant donnés nos résultats différents avec des liquides organiques de différentes origines, je conclus qu'il n'y a pas lieu de diviser les divers échantillons du bacille de Pfeiffer que rapproche l'ensemble des propriétés biologiques.

Mais il y a plus. Nous avons sur cette question l'opinion anticipée de Pfeiffer et cette opinion est conforme à la nôtre.

Pfeiffer admet que des expérimentateurs réussiront peut-être à cultiver son bacille dans des milieux non sanglants. Voici le paragraphe (*Deutsche med. Wochenschrift*, 26 mai 1892) : « Comment, dit-il, concilier nos résultats avec ceux obtenus par Kitasato qui est parvenu à cultiver jusqu'à la dixième génération le bacille de l'influenza sur agar glycériné. Ou bien

Kitasato a été abusé par la similitude de bacilles qui peuvent se rencontrer dans les crachats, ou bien il existe des conditions qui permettent au bacille de l'influenza de se développer sur agar glycériné, conditions qui peuvent tenir à un degré spécial d'alcalinité, de la teneur en peptone, et que nous n'avons pas su réaliser (1). Peut-être d'autres observateurs seront dans l'avenir plus heureux. »

Nous concluons donc à l'unité du cocco-bacille de Pfeiffer. Il faut lui réunir le microbe d'Elmassian, et c'est pourquoi nous proposons le nom de cocco-bacillle hémophile, inscrit en tête de cette étude.

V. — Note d'anatomie pathologique

Nous ne ferons pas un chapitre d'anatomie pathologique, voici pourquoi.

Pfeiffer, il est vrai, a donné une description particulière des lésions pulmonaires dues au bacille de l'influenza. Mais il suffit de lire son mémoire pour voir que ses lésions sont celles de la broncho-pneumonie classique ordinaire. Dans nos cas nos coupes ne nous ont donné que les lésions classiques. En général les cas de mort sont dus aux infections mixtes. Sur ce point du reste, nos résultats concordent avec ceux de Grassberger et de Meunier, qui ont noté la rareté et comme nous la bénignité ordinaire des cas purs.

Nous tenons seulement à indiquer que Pfeiffer s'est servi, pour colorer le bacille dans les coupes, de la coloration à la fuchsine phéniquée suivie de décoloration à l'alcool acidulé.

Nous avons employé ce procédé, et bien qu'il donne de bons résultats, nous préférons employer la décoloration par l'alcool laissé peu de temps et l'huile d'aniline. On voit alors l'alvéole absolument farci de cocco-bacilles, et de tels aspects entraînent la conviction sur le rôle pathogène d'un microbe.

(1) Il n'est peut-être pas inutile de rappeler que Pfeiffer lui-même dans son premier article a cru pouvoir cultiver son bacille sur agar-glycérine.

VI. — Le cocco-bacille hémophile, microbe de la flore pathologique du poumon (1)

Si le bacille de Pfeiffer a pu être adopté par les bactériologues comme le bacille de la grippe, c'est que sa découverte et son étude ont marqué une période nouvelle dans l'étude du parasitisme de la grippe.

Avant Pfeiffer, comme du reste depuis sa découverte, un grand nombre d'auteurs étudiant une série de cas, y trouvaient chacun un microorganisme spécial dont ils croyaient pouvoir généraliser l'action.

C'est ainsi que Pfeiffer, en 1883 (in *Volkmann's Sammlung klinischer Beiträge*), trouve dans le mucus nasal et les crachats, un microorganisme ayant 1 μ de large et jusqu'à 2 μ de long. Il est frappé de voir que ce micro-organisme ne se trouve que dans les cas de grippe. En l'absence de cultures et d'indications spéciales, on ne peut rien dire de son travail.

Cependant Babes (*Wiener klin. Wochenschrift*, 1890. Bacteriologische Befunde bei Influenza) étudie de nombreux cas sans trouver un microorganisme spécifique.

Fischel (*Zeitschrift für Heilkunde*, XII, p. 1891 étudie deux diplocoques se développant sur la gélatine, dont l'un est pathogène pour le chien, et que l'on peut, peut-être par suite de son développement abondant sur la gélatine, rapprocher du microorganisme que nous avons décrit avec Achalme dans la première partie de ce travail.

Ribbert (*Deutsche med. Wochenschrift*, 1890), Finkler (*id.*), trouvent un streptocoque très semblable au streptocoque de Fehleisen.

Vaillard et Vincent (*Société médicale des Hôpitaux*, 1890), Kirchner (*Zeitschrift für Hygiene*, 1890), Nikiforoff

(1) Consulter Netter. Le parasite de la grippe, in *Traité de Médecine*, Bouardel, Girode. La majeure partie des indications bibliographiques lui sont empruntées.

(*même recueil*, 1890, Ueber einem dem Pneumonoccoccus sehr ähnlischen Mikroorganismus) étudient un organisme voisin du pneumocoque.

Weichselbaum (*Wiener klinische Wochenschrift*, 1890), ainsi que divers auteurs, Prior (*Münchener med. Wochenschrift*, 1890), Lévy (*Berliner klin. Wochenschrift*, 1890), Krüse, Pansini et Pasquale (*Centralblatt für Bacteriologie*, 1890) ont étudié un coccus lancéolé ressemblant au pneumocoque, mais en différant par les caractères de sa capsule et sa vitalité.

Roux, Tissier et Pition (*Archives de méd. expériment.*, 1892) ont décrit un microorganisme spécial ayant des formes de diplocoques et de diplobactéries.

Janon (*Étude bactériologique de la grippe*. Thèse de Bordeaux, 1894) a trouvé dans des cas d'influenza un gros diplobacille polymorphe, pathogène pour le lapin.

Mais une pléiade d'auteurs, en Allemagne et en France, Cornil et Chantemesse (*Bull. Acad. Méd.*, 1892), Pfühl, Klein, Weichselbaum dans des travaux ultérieurs, Grassberger (1), Baümler puis Meunier, Netter, Dujardin-Beaumetz, Bezançon, etc., retrouvèrent le cocco-bacille, et Pfeiffer (2)

(1) Cependant déjà Borchard ne le retrouve que 35 fois sur 50. *Berliner klin. Wochenschrift*, 1894.

(2) Consulter : Albu. Zur Kenntniss der Influenza Pneumonie. *Deutsche med. Wochenschrift*, 1894.

Baümler. Die Influenza Epidemie 1893-94 in Freiburg. *Münchener med. Wochenschrift*, 1894.

Beck. Ueber die Influenza Pneumonie. *Charité Annalen*, XVII.

Chiari. In *Prager med. Wochenschrift*, 1893.

Kruse. Zur Ætiologie und diagnose der Influenza. *Deutsche Méd. Woch.*, 1892.

Pfühl. Beitrag zur Ætiologie der Influenza. *Centralblatt*, 1892.

Hüber. Ueber den influenza Bacillus. *Zeitschrift für Hygiene und infections Krankheiten*, 1893

Pielecke. Bacteriologische Untersuchungen in der influenza Epidemie, 1893-94. *Berliner klin. Wochenschrift*, 1894.

Weichselbaum. *Wiener klinisch. Wochensch.*, 1892.

Voges. *Berliner klin. Wochenschrift*, 1894.

put dire que la valeur spécifique de son microbe était démontrée par sa constance dans les cas de grippe, sa biologie spéciale, et sa pullulation au niveau des lésions.

Là est le point capital pour Pfeiffer. Or, cette généralisation, cette présence du bacille de Pfeiffer dans tous les cas n'est pas réelle, et Pfeiffer n'a pu retrouver son microbe dans les derniers cas qu'il a étudiés. Nous-même, dans la première partie de ce travail, avons étudié six cas où, selon toute probabilité, le bacille de Pfeiffer manquait.

En pleine épidémie, nous avons vu le cocco-bacille de Pfeiffer manquer dans certains cas.

Il y a plus ; nos cas à cocco-bacille s'étendent jusqu'en juillet. Nous pouvions considérer ces cas comme des reliquats isolés de l'épidémie. Mais voici qu'à la fin de septembre nous étudions le cas n° 18 et nous trouvons le cocco-bacille en culture pure par ponction du poumon. Ainsi, le microbe peut exister seul et virulent en dehors de la grippe (1).

N'a-t-il pas du reste été rencontré dans l'expectoration de pneumoniques, des tuberculeux, dans la flore des cavernes pulmonaires. Qu'en conclure, sinon que le cocco-bacille de Pfeiffer, bénin lorsqu'il est pur, terrible quand il est associé, joue dans la pathologie des voies respiratoires un rôle très important. Mais sa présence en dehors de toute grippe, *son absence dans des cas de grippe* indiquent qu'il n'est pas le bacille de la grippe et que ce microbe, si l'on admet qu'il existe un microorganisme spécifique dans tous les cas, est encore à déterminer.

Mais le rôle considérable que joue le cocco-bacille de Pfeiffer n'impose pas moins cette proposition que nous ne cesserons de répéter : « Toute recherche bactériologique sur les voies respiratoires impose pour être complète l'emploi de la gélose-sang. »

(1) Ce que Lindenthal (*Wiener klin. Wochenschrift*, avril 1897) appelle l'influenza sporadique.

Si les travaux se multiplient, en ayant égard à ce principe, le cocco-bacille hémophile (1), microbe rare à ce jour, prendra sûrement place à côté du pneumocoque et du streptocoque, car sa valeur pathologique est considérable.

(1) Avec notre conclusion, il ne faut plus appeler ce microbe, microbe de l'influenza, mais cocco-bacille hémophile, pour indiquer son caractère essentiel sans préjuger de son rôle.

CHAPITRE III

LE PNEUMOCOQUE DE TALAMON-FRAENKEL

Dans un grand nombre de nos cas, nous avons trouvé le pneumocoque de Talamon-Fränkel (1). Nous ne voulons pas insister sur ses caractères généraux bien étudiés aujourd'hui et très bien décrits dans les différents ouvrages; mais nous voulons seulement signaler quelques faits qui nous ont semblé intéressants. Ce sont la facilité de sa culture et la nécessité de la culture à la température de la chambre pour fixer le diagnostic, et la multiplicité des formes involutives.

a) Dans la thèse de Mosny sur la broncho-pneumonie, nous trouvons émis cette opinion que dans toute affection à pneumocoques, il est nécessaire de faire des inoculations à la souris si l'on veut éviter les erreurs. Nous ne pouvons souscrire à cette opinion.

Sur nos tubes de culture (gélose simple) dont nous vérifions, il est vrai, à deux reprises l'alcalinité, point très important, puisque, comme Achalme l'a montré, c'est à cause de l'acidité de sa culture que le pneumocoque ne vit que quelques jours sur nos tubes de culture, le pneumocoque a toujours couvert la surface de l'agar en telle abondance, qu'il a été facile à obtenir pur dès le premier repiquage. De plus, l'inoculation à la souris ne saurait être considérée comme une garantie, car je me rappelle avoir inoculé une souris avec du bouillon stérile où j'avais trituré un morceau de poumon de pneumonique — le fait se passait en été ; — la souris est morte de septicémie à bacterium-

(1) Voir Netter. Étude sur les broncho-pneumonies. *Arch. méd. expér.*, 1892. *Soc. médicale*, 1897. — Mosny. *Les broncho-pneumonies*. Thèse Paris, 1891.

coli. Les cultures faites directement avec le poumon du malade permirent d'isoler aisément le pneumocoque.

b) Le second point ne nous arrêtera pas longtemps. Les études de Bonome sur le méningocoque, les recherches de Netter, Chantemesse et Millet, Bezançon et Griffon, Thiercelin et Rosenthal ont montré que le méningocoque se présentait sous l'aspect d'un pneumocoque typique ; de même pour l'entérocoque de Thiercelin, que Thiercelin et Rosenthal ont réuni au méningocoque sous le nom de diplostreptocoque ou d'entérocoque. Or, une des différences capitales des deux espèces est la possibilité pour le diplostreptocoque de pousser à la température de la chambre. Il y a là un contrôle indispensable qui augmentera rapidement le territoire du diplostreptocoque ou entérocoque.

c) Le troisième point est de beaucoup le plus important. Notre attention y a été attirée par une remarque excellente de Zuber et Veillon. On sait que ces auteurs ont été conduits à la recherche des anaérobies par la différence qu'ils observaient entre les aspects observés par frottis directs des organes sur lamelles et les microbes obtenus dans les cultures. Il importe de tenir grand compte de la possibilité des formes d'involution.

Or, ces formes d'involution sont extrêmement nombreuses et se retrouvent dans tous nos cas, en ne tenant compte, bien entendu, que des formes observées dans les cultures pures après séparation, ce qui élimine toute cause d'erreur.

En parcourant notre cahier d'observations bactériologiques, nous voyons des notes comme celles-ci :

21 mars. Cas nº 4. — Culture pure de diplocoque lancéolé sur gélose. Aspect typique en gouttelettes de rosée. A l'examen, diplocoques lancéolés prédominants, chaînettes de deux à quatre diplocoques. Mais il faut noter l'extrême variabilité des dimensions des grains constituant les diplocoques. Il en est de géants, d'autres tout petits.

31 mars. Cas nº 7. — Dans les lamelles faites avec le diplocoque lancéolé, on constate une grande différence entre les

éléments. La forme normale prédomine, mais on trouve des diplocoques à gros grains, des diplocoques à grains minuscules ; certains sont formés d'un gros grain et d'un petit. On note des diplocoques en voie d'accroissement dont les deux grains sont *presque bacillaires ;* dans des diplocoques à grains ainsi allongés, on peut souvent constater un trait de séparation au milieu de chaque grain allongé, ce qui est, sans doute, une transition aux chaînettes de deux diplocoques.

Toutes ces variations de dimensions respectant l'aspect général de l'élément pneumonique, ou le déformant de façon à lui donner une apparence de microbacille, se retrouvent dans les examens de pneumocoques faits directement par prises sur le malade.

Voici l'examen du pus d'un abcès de la région du genou de notre cas 4.

12 avril. — Coques isolées, diplocoques, chaînettes de trois à quatre éléments, à capsules très nettes. Grandes variations dans la coloration, les dimensions et la forme même des éléments. Diplocoques formés d'un grain gros et d'un petit, diplocoques capsulés formés de grains allongés, presque bacillaires. Quelques-uns présentent un trait de séparation au milieu.

A comparer la note suivante portant sur l'examen du pus de la péritonite de notre cas 2, que la culture montra ne contenir que le pneumocoque :

« Coques, diplocoques, chaînettes de deux diplocoques parfaitement capsulés. Éléments de forme très variée, à gros grains, à petits grains, à grains inégaux. »

Si nous avons tenu à appeler l'attention sur ces variations de forme qui peuvent au début induire en erreur, et faire supposer qu'un microbe spécial n'a pas été isolé, c'est parce qu'il nous a semblé que les auteurs classiques n'appelaient pas sur ces faits suffisamment l'attention de leurs lecteurs.

Voici comment s'exprime notre maître, le Dr Thoinot :

« Le pneumocoque provenant de l'organisme, dit-il, se présente sous la forme arrondie ou ovalaire ; légèrement effilé à ses

extrémités, lancéolé ou en forme de grains d'orge; il affecte ordinairement la disposition en diplocoques et parfois en chaînettes de 3 à 4 diplocoques. Sa longueur est de o μ 50 à o μ 75 ; il est moins large que long ; il est entouré d'une auréole claire ou capsule, que la coloration met bien en évidence. »

Il est donc important de montrer que les microbes à formes de coccus, de même que les microbes à formes allongées, tendent aisément à prendre des formes involutives, de sorte qu'il est presque impossible de leur assigner une configuration absolue.

De plus, et ce point me paraît de nature à appeler l'attention, certains cocci peuvent affecter des formes bacillaires, de même que certains bacilles peuvent à un moment donné affecter des formes de coccus.

Ces faits, qui au premier abord étonnent, trouvent leur confirmation dans des travaux de nombreux auteurs connus; ils appuient ce que nous décrivons pour le pneumocoque et nous amènent à concevoir la possibilité de ce que Roux, Tissier et Pition ont décrit dans leurs recherches sur la grippe.

C'est ainsi que Chauveau a montré que dans quelques cas le bacille du charbon se présentait en microcoques.

Lesage, dans sa monographie clinique sur la pathogénie et l'étiologie de la gastro-entérite aiguë des nourrissons, s'exprime ainsi :

« Sur lamelles, tous les microbes se décolorent par la méthode de Gram. Leur forme est variable (cocco-bacillaire, bacillaire, strepto-bacillaire): on peut rencontrer toutes ces formes chez un enfant.

« On peut observer, d'autre part, des gastro-entérites où les microbes coliformes affectent tous tantôt *la forme coccienne*, tantôt la forme bacillaire. Cette variabilité morphologique n'a que peu de valeur. La culture démontre tous les caractères de la race dite bactérium coli ou microbes coliformes. Quel que soit le milieu, aérobie ou anaérobie, et quel que soit le point de l'intestin, on n'isole absolument que ces microbes. »

Et plus loin :

« Si on examine sur lamelles, on est frappé de ce fait que la polymorphie du microbe, décoloré au Gram, est variée (micrococque, bacille). »

Cantacuzène, dans son intéressante thèse sur la défense de l'organisme contre les vibrions cholériques, a parlé d'une manière analogue (v. p. 25) :

« Le vibrion de Massaouah, dit-il, se présente souvent sous forme de longs spirilles mesurant jusqu'à 15 et 20 μ de longueur ; son polymorphisme est remarquable. Dans les cultures âgées il revêt l'aspect de bacilles droits, de cocco-bacilles et de *coccus ;* il nous est arrivé deux fois, dans des cultures sur gélose vieilles de six à dix jours, de le rencontrer sous forme de masses sphériques de 4 à 5 μ de diamètre... »

Quant à la variabilité des microbes à formes de coccus, nous trouvons un appui de nos recherches dans quelques travaux dont nous allons parler maintenant.

Ce sont les recherches de Bosc et Galavielle sur le « micrococcus tetragenes » à l'occasion d'un tétragène virulent recueilli chez l'homme (*Archives de médecine expérimentale*, janvier 1899) ; las travaux de Thiercelin sur l'entérocoque, et enfin le mémoire déjà signalé de Roux, Tissier et Pition sur la grippe.

Il faudrait reproduire ici tout le chapitre de Bosc et Galavielle intitulé « B. Morphologie, et développement » pour montrer qu'à côté des tétrades régulières ou irrégulières on trouve des formes en triade, des formes diplococciques et de gros cocci isolés, qui constituent des formes de passage du microorganisme, formes étudiées par Boutron et Tessier.

En voici un extrait.

« Dans la partie superficielle du dépôt, on trouve des triades nombreuses formées par trois éléments égaux ou par deux petits et un volumineux ; ces éléments sont arrondis sur leur face externe et aplatis sur les faces contiguës.

Dans la partie inférieure du bouillon, dans la couche située au-dessus du dépôt on trouve en dehors des triades des formes diplococciques de volume très inégal : les unes, très volumi-

neuses, ont l'aspect d'un grain de café, d'autres présentent une dépression sur leur bord externe ou une petite encoche sur leur face plane indiquant un début de bipartition.

Il en est qui sont 4 à 5 fois plus petites que les précédentes, formées par 2 éléments séparés par une ligne claire et disposés en chaînettes. A la surface du bouillon on trouve surtout ces formes diplococciques et des formes cocciques. Ces dernières sont constituées par une boule ronde ou irrégulièrement ronde, présentant un point central brillant dont on peut suivre la transformation en une ligne claire ou en un triangle lumineux aboutissant à une division en diplocoques ou en triade. »

Les auteurs parlent aussi des processus de division, qui dans les cultures âgées, amènent la formation de zooglées formées de microcoques de très petite taille appendus à deux ou trois gros tétragènes.

En somme, la plus grande fantaisie préside à ces variations de forme.

Thiercelin a constaté des phénomènes tout aussi intéressants sur l'entérocoque. Il nous est indispensable de reproduire ici le paragraphe « Morphologie » de son intéressante communication sur la morphologie et les modes de reproduction de l'entérocoque (*Soc. de Biologie*, 24 juin 1899). Elle démontre combien il faut se défier de la morphologie, et qu'elle valeur minime a toute classification des microorganismes reposant sur elle.

Voici le paragraphe :

« I. — Morphologie. Ce microbe (l'Entérocoque) est doué d'un polymorphisme des plus remarquables et dans les cultures et dans l'organisme.

a) Dans les cultures. — Si on examine plusieurs cultures d'entérocoques faites dans les milieux différents, on est frappé de la diversité des formes que l'on rencontre. Tantôt, en effet, le microbe se présente sous la forme de coques, de taille variable, les uns très petits, les autres plus gros, de forme également variable, les uns arrondis, les autres allongés en grains de blé, auréolés

ou non ; tantôt on voit surtout des diplocoques dont les grains ont une forme et un volume variables, arrondis ou allongés et lancéolés, entourés ou non d'une auréole ; on peut même rencontrer toutes ces formes dans une même préparation. On peut voir aussi des tétragènes, des formes strepto-diplococciques, et même des formes staphylococciques. Dans certaines conditions, les éléments s'allongent et l'on a des diplobacilles ou des bâtonnets plus ou moins allongés et plus ou moins trapus. Quelques-uns de ces bâtonnets présentent à leur partie moyenne un étranglement ; dans certains cas, un des grains du diplocoque s'est allongé en bâtonnet, l'autre ayant gardé sa forme de coccus. Nous avons pu rencontrer aussi de très gros éléments ovalaires.

Ce polymorphisme se rencontre également dans l'organisme, etc... » (1).

Enfin nous trouvons les résultats obtenus par les auteurs lyonnais (*Arch. de Méd. exp.*, 1892) dont les résultats sont consignés dans les traités classiques de bactériologie.

Ces auteurs ont étudié au cours d'une épidémie de grippe un microbe qui tantôt se présente en diplocoques, tantôt en diplobacilles. Cette variabilité des formes cocciennes et bacillaires est à rapprocher des variations de l'Entérocoque, que nous étudierons plus loin.

Dès maintenant, nous pouvons conclure que les microbes à type de coccus ont une morphologie aussi variable que les bacilles (2).

(1) Pour la clarté de l'exposition, nous analysons cette communication au premier paragraphe du 4e chapitre de notre monographie de l'Entérocoque.

(2) Pour les broncho-pneumonies à bacille de Friedländer, dont nous n'avons aucun cas, lire :

Tripot. Thèse Toulouse, 1896-97.

Etienne. *Archives Médecine exp.*, 1895. Revue générale.

Bezançon. *Médecine moderne*, 1895. Revue générale.

Netter. *Société médicale des hôpitaux*, février 1897.

CHAPITRE IV

DEUX MICROBES CHROMOGÈNES SAPROPHYTES DU POUMON (1).

I. — Le cocco-bacille orangé

En montrant que le bacille de l'influenza se conserve vivant au niveau des lésions chroniques du poumon, Pfeiffer, dans son deuxième mémoire (26 mai 1892), s'occupe des bacilles qui par leur grandeur et leurs caractères peuvent être pris pour des bacilles de la grippe.

Il a vu dans les cavernes pulmonaires des microbes qui pouvaient donner le change. C'est d'abord un petit bacille strictement anaérobie, qui, injecté dans la plèvre des lapins, leur donne une pleurésie purulente dont le pus a une odeur acidulée. C'est ensuite un petit bacille trouvé deux fois dans le pus d'une péritonite puerpérale, mais facile à séparer, par la culture du bacille spécifique.

On comprend que nous ayons été très impressionnés lorsque nous avons rencontré dans nos lamelles un petit bacille à peine plus grand que le bacille de Pfeiffer et capable, dans le cas où il existe en même temps que ce dernier, de donner le change. Nous y avons attaché d'autant plus d'importance qu'au moment où nous le trouvions un de nos camarades venait nous montrer des préparations de crachats où se trouvait en abondance un petit bacille ayant l'aspect typique du bacille de Pfeiffer, mais ne se

(1) Consulter l'excellente thèse de Cavasse, 1899, qui contient une revue bibliographique très complète des germes des crachats décrits dans ces dernières années.

décolorant pas par le Gram. Aussi dans une communication à la *Société de Biologie,* nous avons signalé son existence.

Nous avions montré que bien que ce bacille prenne le Gram, il pâlit par la décoloration par l'alcool après action de la solution iodo-iodurée. La fuchsine phéniquée masque la coloration primitive et le teint en rouge. Si donc on n'examine pas la préparation avant la recoloration par la fuchsine, on pourrait croire que l'organisme étudié n'a pas pris le Gram. En outre, par ensemencement en nappe, il ne donne au bout de vingt-quatre heures qu'un léger dépoli à peine visible, deuxième cause d'erreur.

Mais là s'arrête la ressemblance entre le cocco-bacille de Pfeiffer et le cocco-bacille orangé dont nous présentons ci-dessous l'ensemble des caractères

Nous l'avons trouvé par ponction du poumon pendant la vie et par culture du poumon et du sang du cœur à l'autopsie.

Gélose. — Ensemencé en nappe, par ensemencement dans le liquide de condensation et inclinaison du tube, il donne après vingt-quatre heures un voile à peine visible, puis au bout de quarante-huit heures, un voile nettement apparent sur lequel le fil de platine laisse une déchirure facilement visible. Après quelques jours il se détache sur le voile de petites colonies blanchâtres, puis orangées, d'autant plus considérables qu'on se rapproche de la partie inférieure du tube. Ces petites colonies ont environ un millimètre de diamètre. Au microscope, le voile est formé par un semis de petites colonies nettement distinctes les unes des autres, mais souvent tangentes par leur bord. Chaque colonie présente un centre saillant et une bordure plane.

En strie au bout de vingt-quatre heures, colonies en gouttelettes de rosée transparentes et très petites ; ces colonies s'accroissent, deviennent blanchâtres puis franchement orangées. Elles deviennent au bout de quelques jours de belles colonies ayant de un demi à deux millimètres de diamètre, saillantes, très légèrement crémeuses et fortement pigmentées. Le liquide de condensation finit par contenir un dépôt orangé.

Gélose de Zuber-Veillon. — A la surface se développent de

belles colonies, orangées, larges, étalées, ayant jusqu'à quatre millimètres de diamètre et qui finissent par couvrir la surface de la gélose.

En profondeur la culture ne dépasse pas deux centimètres; les colonies deviennent de plus en plus petites et de moins en moins pigmentées, puis elles s'effacent complètement.

Gélatine. — Développement lent des cultures qui ne sont pas apparentes pendant quarante-huit heures, puis passent par les mêmes stades que la culture sur gélose.

La gélatine n'est pas liquéfiée.

En clou, la culture se développe à la surface de la gélatine et très maigrement le long de la piqûre.

Sérum liquide. — Donne de mauvais résultats.

Sérum gélatinisé. — Même aspect que sur gélose.

Pomme de terre. — Les cultures apparaissent tardivement et ne sont nettement visibles que lorsque survient la pigmentation orangée.

Lait. — Culture abondante. Le lait n'est pas coagulé.

Bouillon ordinaire. — Le bouillon se trouble lentement au bout de deux ou trois jours ; plus tard la culture devient très riche. Il se forme alors dans le fond du tube un dépôt de flocons orangés que l'agitation ne fait pas dissoudre dans le liquide; autour de la surface liquide le verre s'incruste d'un liséré orange.

Examen sur lamelles. — Cocco-bacille à peine plus grand que le cocco-bacille de Pfeiffer qui prend mal le violet de gentiane et garde le Gram. Dans les cultures anciennes apparaissent des formes un peu plus longues.

II. — Bacille chromogène vert

A côté du cocco-bacille, nous avons isolé un bacille chromogène verdâtre que nous avons trouvé également dans le poumon par ponction et dans le sang du cœur et le suc pulmonaire par culture à l'autopsie.

Voici la description de ce microbe : bacille immobile fin et

étroit de la longueur du bacille de Koch, un peu difficile à colorer au violet de gentiane, gardant le Gram et présentant rapidement des formes d'involution courbes, et même quelques-unes renflées.

Sur gélose ordinaire, pousse à toutes les températures, donne des colonies ayant les dimensions de celles du streptocoque, en gouttelettes opalescentes qui se teintent rapidement en jaune verdâtre.

Ensemencé dans le liquide de condensation, après inclinaison du tube il donne un semis de colonies non confluentes, transparentes et très petites. Au bout de quelques jours, apparaissent dans la nappe des colonies verdâtres ayant les caractères signalés.

La gélose sanglante donne les mêmes aspects.

Sur gélose profonde Zuber-Veillon, les colonies ne se développent pas en profondeur, le bacille étant strictement aérobie.

Le bouillon se trouble d'une façon uniforme et lente, il n'est guère troublé qu'après quarante-huit heures. Dans les jours suivants se forment des flocons qui se déposent au fond du tube et ne se redissolvent pas par agitation.

Sur gélatine, la culture se développe lentement; à la longue, liquéfaction légère.

Lait. — N'est pas coagulé, forme un mauvais milieu pour ce bacille.

Pomme de terre. — Belles colonies crémeuses, saillantes et verdâtres couvrant toute la surface de culture (1).

(1) Pour les bactéries chromogènes, consulter :
Macé. *Traité de bactériologie.*
Chévenin. Thèse de Toulouse, 1898.
Auché. Sur le cocco-bacille rouge de la sardine. *Soc. Biol.*, janv. 1894.
Marfan. *Traité de médecine*, art. Bronchite.
Combemale et François. *Soc. Biologie*, 17 mai 1890.

CHAPITRE V

L'entérocoque de Thiercelin (1)

A côté du streptocoque de Fehleisen que nous avons rencontré dans quelques cas de broncho-pneumonie, nous avons trouvé un microbe présentant des caractères de passage entre le pneumocoque et le streptocoque. La fréquence avec laquelle nous l'avons rencontré, le rapprochement avec les aspects du méningocoque que nous décrivons plus loin et de l'entérocoque de Thiercelin nous a fait penser que l'on pouvait individualiser cet organisme sous le nom de « diplostreptocoque ». Mais comme le nom d'Entérocoque a fait fortune, pour ne pas créer de dénomination inutilement nouvelle, nous désignerons notre diplostreptocoque sous le nom de Entérocoque de Thiercelin.

En même temps la lecture de divers travaux nous montrait qu'à chaque instant des auteurs se trouvaient en présence d'espèces microbiennes que l'on ne pouvait franchement rattacher au pneumocoque ou au streptocoque.

Nous savons trop combien sont actuellement insuffisantes les lois d'individualisation des germes, pour avoir la prétention de créer une espèce à part. Loin de là, notre diplostreptocoque (entérocoque de Thiercelin) rapproche le pneumocoque et

(1) Ce chapitre résume les recherches entreprises au laboratoire de M. le professeur Hayem, avec la collaboration de notre excellent chef de clinique et ami, le Dr Thiercelin.

le streptocoque et est peut-être destiné à faire redonner au microbe de Talamon-Fraenkel l'ancienne dénomination de streptococcus lanceolatus.

Nous allons exposer nos recherches ; ensuite nous les rapprocherons de quelques travaux bactériologiques Il nous faut d'abord citer l'étude bactériologique du méningocoque, étude qui nous a permis de conclure que le méningocoque devait être considéré comme un microbe intermédiaire au pneumocoque et au streptocoque.

I. — Étude du méningocoque (1)

Cette étude est extraite des articles que nous avons publiés avec Thiercelin dans la *Médecine moderne* du 25 février 1899 et du 12 juillet 1899.

Dans notre article du 25 février 1899, nous montrons que nous sommes d'accord avec les maîtres comme Bonome, et Chantemesse, avec nos excellents collègues le Dr Bezançon et Griffon, mais, comme on le verra, nous posons les premiers la conception du type microbien intermédiaire.

Voici notre étude. Elle comprend une partie de bactériologie et une partie d'expérimentation.

a) Étude bactériologique. — Pendant la vie de notre malade vingt-six heures avant la mort, nous avons recueilli d'une façon aseptique au moyen d'une seringue stérile cinq centimètres cubes de sang, que nous avons examiné sur lamelles et mis en cultures aérobies et anaérobies sur différents milieux, bouillon, gélose, sérum liquide (liquide pleurétique).

A l'autopsie nous avons ensemencé de la même façon le pus méningé qui nous a servi à préparer de nombreuses lamelles. Des inoculations sous-cutanées ont été faites à deux souris avec ce pus délayé dans du bouillon.

(1) Lire dans la *Société médicale des hôpitaux*, les communications de Netter, Chantemesse et Millet, Bezançon et Griffon.

Presse médicale, 1899. Revue générale par Sikora. *Clinique de l'Hôtel-Dieu* du Pr Dieulafoy.

Voici les résultats obtenus :

Le pus coloré au violet simple, ou Ziehl dilué et par la méthode de Gram, montre qu'il existe entre les leucocytes une quantité considérable de microbes se présentant sous la forme de coques isolés, de chaînettes de deux éléments, mais surtout de diplocoques. Tous ces éléments sont entourés d'une capsule très apparente. Les grains qui les constituent sont, les uns arrondis, quelques-uns irréguliers, mais la majorité est formée de diplocoques nettement lancéolés *et dont l'aspect rappelle de tous points celui du pneumocoque de Talamon.* Ces microbes sont en dehors des cellules et gardent le Gram. A côté d'eux, on voit en dehors des cellules des microbes présentant exactement le même aspect et qui ont été décolorés par le Gram : ce sont les mêmes microbes, à l'état de cadavre. Enfin à l'intérieur de nombreux leucocytes on trouve des microbes, quelquefois en grand nombre, se présentant sous la forme de grains isolés et de diplocoques, avec ou sans capsules : de ces formes microbiennes, les unes ont gardé la coloration violette, d'autres ont été décolorées par le Gram.

Le sang examiné sur lamelles nous a montré quelques rares diplocoques lancéolés, encapsulés.

1° Cultures aérobies.

Bouillon. — Le bouillon au bout de vingt-quatre heures est très foncé, même trouble. Au bout de quarante-huit heures, la masse s'est éclaircie, mais au fond du tube on voit un dépôt formé, non par un fin dépôt comme le pneumocoque, ni par un gros grain comme le streptocoque, mais par des flocons.

Par agitation, on ne peut les redissoudre dans le bouillon et ils retombent au fond du tube.

Dans les cultures de trois à quatre jours, les flocons deviennent de plus en plus volumineux.

Au microscope, la culture de vingt-quatre heures se présente sous l'aspect de diplocoques lancéolés, prenant le Gram, avec quelques coccus isolés et quelques chaînettes de deux à trois diplocoques.

Après quarante-huit heures, on trouve surtout des chaînettes formées de deux à six diplocoques. Le bouillon est pauvre en microbes, mais les flocons sont formés de chaînettes qui commencent à se grouper en amas. Au bout de quelques jours, on trouve des chaînettes très longues, où le groupement par paires n'est plus aussi bien marqué et des amas de chaînettes rappelant les amas de bacilles d'Eberth agglutinés. Dans les premières cultures sur bouillon, ainsi du reste que dans les premières sur agar, le microbe gardait sa capsule. Elle disparut dans les cultures suivantes faites sur ces milieux.

Gélatine. — En strie et en piqûre, nous avons obtenu des cultures à la température de notre laboratoire (15°). Ces cultures ont présenté l'aspect des cultures sur agar, que nous allons décrire.

Gélose. — Ensemencé dans le liquide de condensation du fond du tube, que l'on incline ensuite pour qu'elle recouvre toute la surface, le tube d'agar montre en vingt-quatre heures sa surface recouverte d'une multitude de petits points transparents, en gouttelettes de rosée, donnant l'apparence d'une culture très riche de pneumocoques. Les jours suivants, les petits points deviennent plus apparents, légèrement opaques, et on obtient un aspect de culture de streptocoques. Dans les cultures faites avec le sang du bras, le tube de gélose présentait déjà au bout de vingt-quatre heures ce dernier aspect.

L'ensemencement en strie donne un ruban couvert de cultures ayant l'aspect que nous venons de décrire.

Sérum humain liquide. — Dans les premiers ensemencements le sérum donne de belles cultures légèrement troubles en vingt-quatre heures, avec formation de flocons le deuxième jour. L'examen sur lamelles montre des coques, diplocoques et des chaînettes de diplocoques nettement capsulés. Mais les réensemencements se sont montrés pauvres, et le sérum humain liquide (liquide pleurétique et ascitique) nous a paru être un milieu inférieur au bouillon ordinaire.

Sérum de lapin jeune. — Ce sérum est légèrement trouble au

bout de vingt-quatre heures. Les jours suivants il ne se forme pas de flocons. A l'examen, on voit des coques, diplocoques. Tous les microbes sont nettement capsulés.

Lait. — Le lait n'est pas coagulé, la culture reste pauvre.

Pomme de terre. — A l'œil nu, on croirait la culture négative, c'est à peine si la surface de la pomme de terre a un aspect légèrement vernissé, mais par raclage on obtient des chaînettes superbes formées d'un à quinze diplocoques lancéolés. Le groupement par paires est évident.

Les cultures sur ces différents milieux ont donné au bout d'une semaine des réensemencements positifs. Mais l'examen sur lamelles montre qu'à cette époque le microbe se présente surtout sous la forme de chaînettes à grains irréguliers et inégaux.

2° Des cultures anaérobies ont été faites sur les différents milieux, liquide, lait, bouillon, sérum, d'après la méthode de la trompe à eau et sur gélose sucrée d'après la méthode que Veillon a décrite récemment.

Dans aucune culture anaérobie nous n'avons trouvé d'autre espèce microbienne que le méningocoque.

Toutes les cultures anaérobies sont restées pauvres et les examens sur lamelles nous ont montré au microscope des formes microbiennes inégales, irrégulières, prenant mal les réactifs colorants. Les tubes de bouillon et de sérum se troublent en vingt-quatre heures ; il ne s'y forme pas de flocons au bout de quarante-huit heures comme dans les cultures aérobies. Dans le tube de Veillon, les colonies, nombreuses à la partie supérieure du tube, deviennent plus rares dès qu'on atteint la partie moyenne.

Cependant, après rentrée de l'air dans les tubes, nous avons vu les cultures reprendre les caractères des cultures aérobies et les réensemencements, même après une semaine, ont été nettement positifs. Donc il végète mal en culture anaérobie.

b) Étude expérimentale. — 3° Nous avons pratiqué des inoculations au cobaye, à la souris et au lapin. Nous avons obtenu des résultats positifs dans tous nos cas chez ces dernières espèces animales par injections sous-cutanées.

Deux cobayes ont été inoculés le 2 février avec un mélange de deux tubes de culture sur bouillon de vingt-quatre heures et de quarante-huit heures. L'un a reçu dans le péritoine un centimètre cube de ce mélange et n'a pas paru en souffrir. Une inoculation d'un centimètre cube dans le poumon a amené chez le deuxième cobaye, une paralysie persistante du train postérieur.

Aussitôt après l'autopsie du malade, nous avons inoculé, par injection sous-cutanée, deux souris avec une dilution du pus méningien dans du bouillon. L'une est morte en quarante-huit heures ; l'autre, qui paraissait guérie en ce moment, est morte le 2 février, soit en six jours, et, à l'autopsie, nous avons trouvé le méningocoque dans le sang du cœur de ces deux souris, dans les frottis sur lamelles faits avec le foie et la rate.

Une troisième souris, inoculée avec le sang du cœur du lapin n° 3, est morte de septicémie en vingt-quatre heures.

Une quatrième souris, inoculée avec le sang du lapin n° 2, le 5 février, à 5 heures de l'après-midi, meurt le 6, à 11 heures du matin, c'est-à-dire en dix heures. C'est la mort la plus rapide que nous ayons obtenue ; elle démontre l'augmentation de la virulence du méningocoque dans les passages successifs d'un animal à un autre.

Enfin, une souris qui avait reçu en injection sous-cutanée trois centimètres cubes de culture bouillie est morte, et nous n'avons trouvé dans les cultures faites avec les organes que le bactérium coli. L'examen sur lamelles, fait au moment de l'autopsie, ne nous avait pas montré de diplocoques. La mort semble due aux toxines.

Cependant, nous gardons dans notre laboratoire une souris qui a reçu des doses progressives de cultures bouillies et qui a très bien résisté. Elle nous servira à des expériences ultérieures.

Un lapin n° 1, inoculé le 1er février, après trépanation, dans le liquide céphalo-rachidien, est mort en vingt-quatre heures. L'autopsie nous a révélé des lésions du cerveau ; nous considérons cette expérience comme sans valeur.

Un lapin n° 2 adulte a reçu dans la veine de l'oreille, le

1er février, un centimètre cube d'un mélange de deux tubes de culture sur bouillon, l'un de vingt-quatre heures, l'autre de quarante-huit heures. Il ne présente aucun accident. Le 4 février, il reçoit dans la veine de l'oreille deux centimètres cubes de culture sur bouillon de vingt-quatre heures. Le 5, il est atteint de parésie du train antérieur et du train postérieur. Bientôt surviennent de la dyspnée, des attaques convulsives, et il meurt dans l'après-midi. L'examen du sang sur lamelles nous montre, ainsi que les cultures, qu'il est mort de septicémie.

Un lapin n° 3, jeune, a reçu dans le tissu cellulaire de l'oreille, le 1er février, une injection de deux centimètres cubes d'un mélange de cultures dans le bouillon de vingt-quatre heures et de quarante-huit heures. Il est mort de septicémie en quarante-huit heures.

Un lapin n° 4 a reçu dans les narines, le 5 février, deux centimètres cubes d'une culture dans le bouillon ensemencé avec le sang du cœur de notre deuxième souris. Il ne présentait aucun accident.

Deux autres lapins adultes ont été inoculés à plusieurs reprises avec des cultures virulentes.

Chez l'un, nous avons, quelques jours avant la mort, déterminé un traumatisme sur le crâne, en frappant violemment avec une clef; il mourut de septicémie, et, au point où avait porté le traumatisme, nous avons observé un abcès sous-cutané formé par un pus épais de couleur blanc laiteux, bien lié, et dans lequel nous avons trouvé des microbes en grand nombre se présentant sous forme de streptocoques ; il y avait, en effet, dans ce pus de nombreux coques et diplocoques, mais ce qui dominait c'étaient des chaînettes ; s'il n'y avait pas eu de capsules nettement apparentes, on aurait cru être en présence du streptocoque. Ce pus, inoculé sous la peau d'une souris, la fit mourir en vingt-quatre heures, et dans le sang du cœur de celle-ci il fut facile de mettre en évidence des diplocoques capsulés.

L'autre lapin adulte dut aussi être inoculé à plusieurs reprises pour mourir de septicémie. La dernière inoculation fut pratiquée,

quarante-huit heures avant la mort, sous la peau qui recouvre le crâne : en ce point à l'autopsie, nous trouvâmes un abcès formé de pus crémeux non collecté dans lequel il existait un grand nombre de diplocoques capsulés.

Ce microbe est donc particulièrement virulent pour le lapin jeune, il l'est moins pour le lapin adulte, chez lequel il faut répéter les inoculations pour produire la septicémie.

Nous n'insisterons pas sur la pauvreté en microbes des préparations faites avec le sang du cœur immédiatement après la mort et sur l'abondance des microorganismes sur les lamelles préparées quelques heures plus tard ; c'est là un fait bien connu. Mais nous voulons faire remarquer d'une part, que le microbe retrouve sa capsule en passant par les animaux, d'autre part que nos résultats sont comparables, quelle que soit l'origine du microbe expérimenté. C'est ainsi que le lapin n° 2 est mort à la suite d'une injection d'une culture obtenue en repiquant sur bouillon la culture sur agar du pus méningien, tandis que le lapin n° 3 est mort par injection d'une culture obtenue en repiquant la culture primitive sur bouillon du sang du bras.

Les cultures anaérobies nous ont paru avoir conservé leur virulence ; deux souris inoculées l'une avec une culture anaérobie et l'autre avec une culture aérobie, de même provenance et de même âge, sont mortes à peu près en même temps. La souris inoculée avec la culture anaérobie est morte quelques heures avant l'autre, et, dans le sang du cœur nous avons trouvé le microbe ayant revêtu une forme très nettement streptococcique, tandis que dans le sang de l'autre nous avons trouvé des diplocoques.

Pour nous résumer, nous dirons que les microbes que nous avons isolés du sang de notre malade pendant la vie et du pus méningien après la mort, présentent tous les caractères morphologiques et biologiques attribués par les auteurs (Bonome, Netter, Chantemesse, Bezançon et Griffon) au méningocoque.

c) Remarques générales. — Nos recherches nous ont montré de plus quelques points intéressants que nous résumons ici :

Tout d'abord, dans le pus méningien, les microbes existaient surtout en dehors des leucocytes ; mais d'autres étaient manifestement intracellulaires.

Le diplocoque que nous avons trouvé en dehors des cellules blanches est bien celui que Bonome a décrit sous le nom de « streptococcus meningitis capsulatus » et que différents auteurs, et en particulier M. Netter, ont étudié. Quant à celui qui existait dans l'intérieur des leucocytes, nous croyons pouvoir affirmer que c'est le même microbe qui a pénétré dans la cellule et qui, dans certains cas, y a subi des altérations qui ont modifié sa forme et sa réaction en présence des matières colorantes.

Parmi les microbes vus dans les leucocytes, certains, en effet, avaient l'aspect et la coloration des microbes intracellulaires, c'est-à-dire qu'ils se présentaient avec l'aspect de diplocoques lancéolés et capsulés et prenaient le Gram ; d'autres, au contraire, se présentaient sous la forme de grains isolés, ou de diplocoques arrondis et même réniformes ne prenant pas le Gram, sans capsule ou avec une capsule peu apparente. Ces derniers aspects correspondent-ils aux formes que Weichselbaum a décrites sous le nom de « micrococcus intra-cellularis meningitidis » ? Nous ne le croyons pas. Les microbes qui sont dans les cellules sont ceux qui ont été vaincus dans leur lutte avec la cellule (voir Achalme, thèse Paris) ; on conçoit dès lors que dans les cas où les germes sont peu virulents, ils peuvent tous être absorbés par les leucocytes, périr et dès lors être décolorés par le Gram. Dans un cas que l'un de nous a pu observer à l'hospice des Enfants-Assistés, chez son maître, M. Hutinel, tous les microbes étaient intracellulaires et étaient décolorés par la méthode de Gram ; dans ce cas la maladie avait duré plus de quatre semaines. En l'absence de culture il est difficile de conclure (1).

En second lieu, les cultures que nous avons obtenues présentent les caractères de celles du méningocoque et que les expéri-

(1) L'existence indépendante du méningocoque de Weichselbaum a depuis été prouvée par les travaux de Netter et l'observation de V. Griffon.

mentateurs ont bien mis en lumière. Pourtant la culture du sang du bras montrait au bout de vingt-quatre heures des colonies plus apparentes que ne le sont ordinairement celles du méningocoque, qui sont transparentes comme les colonies de pneumocoque : ceci est dû à la grande vitalité que possédait ce microbe dans le sang, supérieure à celle qu'il possédait dans le pus.

Sur pomme de terre, nous avons obtenu une culture non apparente, mais très riche.

En anaérobie, le microbe que nous étudions a poussé difficilement, beaucoup moins bien que ne pousse le pneumocoque, mais il y conserve sa virulence.

Enfin les inoculations aux animaux nous ont montré que dans notre cas le méningocoque était particulièrement virulent, puisqu'il a tué avec septicémie, et cela après injection sous-cutanée, la souris en quarante-huit et le lapin jeune en vingt-quatre heures.

Le passage par ces animaux a exalté sa virulence et nous sommes arrivé à tuer les souris en moins de dix-huit heures. Le lapin adulte est plus résistant ; il faut faire des inoculations répétées pour avoir la mort. Chez deux d'entre eux, nous avons constaté la formation d'abcès sous-cutanés dus au méningocoque.

Toutes nos tentatives faites pour produire, avec le sérum de notre malade, un phénomène semblable à la séro-réaction de Widal ont échoué.

Il est difficile d'assigner une place au méningocoque dans la classification des microbes. Cette difficulté vient ici, comme chaque fois qu'on la rencontre en bactériologie, de l'absence des règles de la classification. Les auteurs qui l'ont étudié veulent, soit en faire une variété de pneumocoque, soit en faire un organisme spécial ; nous notons cependant, entre le pneumocoque et le méningocoque, des différences importantes. La végétabilité considérable sur les milieux usuels, sa culture sur gélatine à la température ordinaire, la vitalité prolongée dans les tubes de

culture, son agglutination dans le sérum de lapin jeune (Bezançon et Griffon) font au méningocoque une place à part ; sans compter que celui que nous avons étudié poussait mieux en bouillon qu'en sérum liquide, en aérobie qu'en anaérobie, et donna, dans un cas, un abcès au lapin avec formes streptococciques, et, après culture en anaérobie, la septicémie à une souris en revêtant les mêmes formes dans le sang.

D'autre part, dans certaines cultures datant de quelques jours, le microbe se présentait sous forme de chaînette, et le groupement par paires disparaissait. Cette apparence, jointe à l'aspect que présente la culture sur les tubes de gélose, la chute de l'oreille de nos lapins inoculés dans le tissu cellulaire, éveillaient en nous l'idée du streptocoque ; mais le passage par les animaux rend au microbe son aspect primitif.

Nous ne voulons pas établir de rapprochement entre le streptocoque et le méningocoque, nous voulons simplement insister sur ce fait que si, dans l'organisme vivant, il ressemble le plus souvent au pneumocoque, il prend souvent, dans les cultures et même dans le pus, les aspects du streptocoque. Pour ces raisons, ne peut-on, au moins provisoirement, faire entre ces deux microbes une place indépendante au diplocoque de la méningite cérébro-spinale épidémique ?

d) En étudiant un deuxième cas, notre conception du diplostreptocoque (entérocoque de Thiercelin) se dessine.

Dans notre deuxième article nous montrons de nouveau que le méningocoque possède des propriétés mixtes du pneumocoque et du streptocoque, ainsi que le montre l'extrait suivant :

Étude bactériologique et expérimentale de notre deuxième cas de méningite cérébro-spinale. — Nous avons vérifié sur le méningocoque de ce deuxième cas les propriétés biologiques que nous avons constatées précédemment.

Nous venons de voir que le microbe avait pu tuer les souris en vingt-quatre heures. Nos expériences ont donné chez le lapin des résultats particulièrement curieux. Mais, avant de les rela-

ter, nous tenons à faire remarquer que les capsules sont, dans ce cas, beaucoup plus difficilement visibles que dans notre premier cas, et que, même dans l'organisme des animaux, leur existence paraît inconstante.

Un premier lapin qui avait déjà reçu en injection sous-cutanée le sang d'une sangsue, fut inoculé le 13 février avec les cultures ensemencées par le sang du cœur de la souris tuée en vingt-quatre heures et supporta sans malaise cette inoculation : il a guéri.

Mais le 21 février, dans le but d'étudier la virulence comparée de nos cultures aérobies et anaérobies, nous inoculons un deuxième lapin avec 6 centimètres cubes de culture anaérobie (bouillon de vingt-quatre heures) et un troisième lapin avec 6 centimètres cubes de cultures aérobies (bouillon de vingt-quatre heures). L'inoculation est faite dans le tissu cellulaire et dans la veine de l'oreille.

Le 22 au matin, les oreilles des deux lapins sont tombantes; le troisième lapin a l'oreille rouge, chaude, tuméfiée, et au niveau de l'injection existe une collection purulente, remplie de chaînettes de diplocoques non capsulés. Le deuxième lapin a l'oreille tombante; elle est chaude, rouge, douloureuse et présente l'aspect classique de l'érysipèle.

Des inoculations faites à la souris après scarification de l'oreille érysipélateuse sont restées négatives.

Le 23, nous réinoculons au deuxième lapin six centimètres cubes d'une culture de vingt-quatre heures au niveau de la naissance des oreilles. Nos deux lapins paraissent devoir guérir de leurs lésions; mais le lendemain ils refusent de manger et meurent le 26 février. L'autopsie nous a permis de constater dans le sang du cœur, sur lamelles, la présence de diplocoques lancéolés présentant une capsule peu apparente et prenant le Gram.

En plus, le troisième lapin présente une légère péricardite avec quelques fausses membranes riches en méningocoques au niveau de la naissance des vaisseaux artériels.

Le méningocoque retiré du sang du bras, de l'apophyse mastoïde et du canal rachidien, mis en culture dans les différents

milieux, avant et après passage par la souris et le lapin, a reproduit les différents aspects que nous avions déjà observés. Nous avons retrouvé cette vitalité considérable, cette facilité de pousser sur tous les milieux, ces formes altérées en culture anaérobie, les chaînettes ayant jusqu'à 50 éléments dans les anciennes cultures sur bouillon ; les cultures riches mais peu apparentes sur pomme de terre.

Toutefois, nous devons remarquer que l'aspect en point de rosée ou en colonie de streptocoque n'a pas, dans ce cas, obéi à une règle aussi simple que dans notre première observation.

Tandis que dans le premier cas nous obtenions des cultures plus grandes et plus opaques au fur et à mesure des différents repiquages, ici nous avons obtenu des cultures en goutte de rosée en repiquant des points opaques et inversement. Il nous a semblé que la richesse d'un tube en colonies, leur rapprochement donnait des aspects en gouttelettes de rosée, tandis que l'écartement des colonies présentait plutôt des cultures ayant l'apparence streptococcique.

Dans plusieurs de nos tubes, nous avons remarqué que près du liquide de condensation, les colonies avaient l'aspect opaque ; celles de la partie supérieure du tube, plus fines, sont vraiment pneumococciques.

e) Considérations sur l'étude du méningocoque de notre deuxième cas. — Telle a été l'histoire bactériologique de ce deuxième cas de méningite aiguë. Elle est intéressante par plusieurs de ses côtés.

Tout d'abord nous avons trouvé le méningocoque dans le sang pendant la vie. Cette constatation faite à deux reprises doit être rapprochée de la présence du microbe dans le sang de notre premier malade. Elle constitue une indication de recherches pour les cas à venir et permettra peut-être dans quelques-uns de fixer un diagnostic hésitant.

La présence du méningocoque en culture presque pure dans les fosses nasales et dans les croûtes qui recouvrent la lèvre de R... soulève la question de la pathogénie de l'affection. S'il se con-

firme que le méningocoque est un hôte vulgaire des fosses nasales, n'est-il pas logique de supposer que le microbe est devenu virulent au niveau d'une affection locale, qu'il a envahi le sang secondairement pour aller dans une troisième phase se localiser au niveau des méninges.

Le méningocoque retiré du sang s'est montré très virulent, il a tué la souris en vingt-quatre heures et le lapin en quelques jours. Il est dans l'étude bactériologique deux autres points à élucider. Le premier est, de beaucoup, le moins important : *il s'agit de la difficulté que nous avons eue à constater les capsules de notre méningocoque*. Cette difficulté est très grande, et nous pouvons dire que ce n'est que dans le sang du cœur de nos lapins que nous l'avons franchement observée. Il en résulte, étant données les formes en chaînettes que prend le microbe, qu'un observateur non prévenu aurait pu confondre ici le méningocoque et le streptocoque.

Quelle valeur devons-nous attacher à l'érysipèle produit chez notre lapin. Certes, un seul cas ne saurait établir une réaction biologique ; toutefois, nous voulons faire remarquer que, dans notre premier cas, l'oreille de nos lapins inoculée était toujours tombante, que notre troisième lapin a fait un abcès de l'oreille, enfin que la scarification de l'oreille du deuxième lapin nous a donné des cultures pures de méningocoque. Nous regrettons de n'avoir pu obtenir la mort des souris inoculées avec la sérosité de l'oreille, mais les cultures obtenues étaient tellement identiques à nos cultures précédentes, que nous croyons impossible, malgré l'absence de capsules, de supposer l'existence d'une infection secondaire locale, et *nous concluons en disant que le méningocoque obtenu dans notre deuxième cas a présenté dans ses cultures et ses réactions biologiques, outre des caractères propres, des caractères le rapprochant du pneumocoque et du streptocoque et qu'il a tué le lapin de septicémie, après lui avoir donné, dans un cas, un érysipèle de l'oreille.*

II. — Étude de l'Entérocoque

Mais à ce moment, Thiercelin a décrit et étudié *son entérocoque ;* il l'a, d'accord avec nous, réuni au méningocoque puisqu'il est impossible de séparer un microorganisme saprophyte du tube digestif d'un microbe existant dans les fosses nasales (Schiff) et en ayant tous les caractères, et ainsi se trouve établie la conception du « diplostreptocoque » telle que nous la présentons aujourd'hui. Nous répétons que nous désignerons notre diplostreptocoque sous la dénomination adoptée aujourd'hui d'Entérocoque.

Voici la communication du 15 avril 1899 à la *Société de Biologie :*

a) Sur un diplocoque saprophyte de l'intestin susceptible de devenir pathogène, par M. E. Thiercelin. — « A côté du bactérium coli commun, il existe, parmi les nombreux germes qui pullulent dans l'intestin, un microbe saprophyte comme lui, susceptible aussi de devenir virulent, et dont le rôle pathogène est au moins aussi important que celui de la bactérie d'Escherich.

Dans les selles normales, ce microbe se présente sous la forme d'un diplocoque, de volume très variable, à grains arrondis ou lancéolés, ressemblant alors au pneumocoque, et pouvant même quelquefois être entouré d'une auréole.

Difficilement isolable, il donne, sur l'agar, naissance à une petite colonie transparente de diplocoques ou de coques isolés, arrondis ou en grains de blé, dont la vitalité est très minime, car ils ne poussent pas si on les réensemence sur un autre tube.

Ce microbe se rencontre en grand nombre sur une lamelle de matières fécales colorées au Gram, mais il devient beaucoup plus abondant dans certaines maladies intestinales. Dans ces conditions, il se présente encore sous la forme de diplocoques à grains arrondis ou lancéolés, mais les formes auréolées sont

plus fréquentes que dans les selles normales ; on rencontre aussi des diplocoques à éléments volumineux et aussi des chaînettes de deux diplocoques. Dans ces cas, ce microbe est parfaitement isolable et peut être cultivé sur les différents milieux de laboratoire.

Bouillon. — Trouble au bout de vingt-quatre heures ; il s'éclaircit ensuite et il se forme au fond du tube un dépôt blanchâtre, d'apparence muqueuse, de plus en plus abondant à mesure que la culture vieillit.

Au microscope, la culture jeune se présente sous forme de diplocoques lancéolés ou en grains de blé, prenant le Gram et quelques chaînettes de deux ou trois diplocoques. Plus tard, les chaînettes sont plus nombreuses, et sont plus longues, le groupement par paires restant manifeste dans la plupart, et les microbes ont des tendances à former des amas, à s'agglutiner.

Gélose. — Ce microbe donne naissance à des petits points, transparents d'abord, qui deviennent ensuite rapidement opaques, donnant l'aspect d'une culture de streptocoques.

Au microscope, au bout de vingt-quatre heures, on voit surtout des diplocoques lancéolés et quelques chaînettes courtes de diplocoques, et au bout de quelques jours les diplocoques isolés sont plus rares et les chaînettes de diplocoques dominent, quelques-unes assez longues.

Gélatine. — Ce microbe pousse sur gélatine à la température ordinaire.

Sérum humain. — Dans le sérum d'ascite, il pousse en donnant des chaînettes de diplocoques ou des diplocoques isolés nettement capsulés.

Des réensemencements peuvent être pratiqués au bout de plusieurs semaines avec résultat positif.

Inoculation aux animaux. — Le microbe n'est pas pathogène pour le cobaye, il l'est peu pour le lapin ; pourtant en injectant de très fortes doses plusieurs jours de suite sous la peau, nous sommes arrivé à tuer le lapin et nous avons remarqué des lésions intestinales assez importantes.

Ce microbe est très pathogène pour la souris ; un centimètre cube de culture dans le bouillon tue cet animal en vingt-quatre heures ; dans le sang, on trouve quelques diplocoques auréolés et des matières diarrhéiques dans l'intestin grêle.

Les diplocoques que nous avons isolés dans les différents cas de maladies intestinales que nous avons pu étudier ne se sont pas toujours comportés dans les cultures d'une façon identique. Nous avons décrit plus haut l'espèce la plus habituellement rencontrée ; dans un cas, nous avons isolé un diplocoque poussant ainsi à la température ordinaire, mais qui n'était pas repiquable après huit jours, et qui n'a pas poussé dans le bouillon. Dans plusieurs cas, nous avons eu un diplocoque ne faisant pas de chaînettes dans les milieux, et donnant des cultures transparentes. Ces différences correspondent à des degrés divers de vitalité et de virulence.

Nous nous trouvons donc là en présence d'un microbe qui, dans les produits organiques, se présente sous forme d'un diplocoque à grains arrondis ou lancéolés, quelquefois auréolés, ou de tétraèdre, qui peut être cultivé dans tous les milieux de laboratoire, même à la température ordinaire, et qui est pathogène pour la souris et aussi pour le lapin.

Ces propriétés morphologiques et biologiques le rapprochent très nettement de l'espèce microbienne que nous avons isolée du pus des méninges, avec M. Rosenthal, dans deux cas de méningite cérébro-spinale épidémique et dont l'un a été rapporté à la *Société médicale des hôpitaux* (séance du 17 février 1899) et nous serions fortement tenté de l'identifier avec le microbe pathogène de cette affection. Comme lui, c'est un diplostreptocoque semblant occuper une place intermédiaire entre le pneumocoque et le streptocoque, et en attendant que leur place à tous deux soit nettement définie dans la classification bactériologique, nous proposons de donner au microbe que nous étudions le nom d'*entérocoque*, pour rappeler son origine intestinale, et par analogie avec le nom du méningocoque donné à l'agent de la méningite.

A l'état pathogène, nous l'avons rencontré dans les selles glaireuses, et dans les mucosités de l'entérocolite aiguë de l'enfant et l'entérite muco-membraneuse de l'adulte. Dans ces produits, on le rencontre en quantité considérable ; en examinant une préparation au Gram, on croirait avoir sous les yeux une préparation de crachats de pneumonique. Il est alors très facile, au moyen de ces produits, d'obtenir des isolements de ce microbe. Sur les tubes d'agar incliné, le mucus ensemencé donne naissance à un grand nombre de petites colonies, plus nombreuses même dans certains cas que celles du bactérium-coli.

Nous l'avons rencontré encore dans le pus d'appendicite, et aussi dans les appendicites non suppurées. Il existe alors en grande quantité dans les boulettes fécales qui remplissent l'appendice, et surtout dans le mucus qui les entoure, ainsi que dans les parois de l'appendice.

A cause de ces constatations, et à cause des résultats obtenus chez les animaux en expérience, ce diplocoque nous paraît devoir être considéré comme l'agent pathogène de l'entérite muco-membraneuse, et il nous paraît aussi jouer, dans la production de l'appendicite, le premier rôle, les autres espèces microbiennes n'agissant que secondairement. Si l'on admet les rapports qui unissent l'entérite muco-membraneuse et l'appendicite, on ne sera pas étonné de cette affirmation.

Il doit aussi être incriminé dans l'embarras gastrique et dans certains ictères infectieux : nous croyons, en un mot, qu'il joue un rôle des plus importants dans la plupart des affections du tube digestif et de ses annexes. »

b) Quelques années avant que Thiercelin systématise et crée ainsi l'entérocoque, il avait été entrevu à Berne par Tavel, directeur de l'Institut bactériologique, et Eguet, qui ont publié sur l'entérite à streptocoques un travail remarquable.

A côté du streptocoque pyogène et du pneumocoque de Talamon-Fraenkel, ces auteurs remarquèrent et étudièrent des formes de diplocoques ; mais trompés par la variation de

forme des grains et des aspects, ils crurent nécessaire de créer deux types, le diplococcus intestinalis major et le diplococcus intestinalis minor, bien que du reste ils ajoutent que : « il serait souvent difficile de dire si un diplocoque appartient à l'espèce majeure ou mineure, attendu qu'il se présente, entre ces deux types, une quantité de formes de passage ».

Les auteurs ont créé ce type à cause de la fréquence des groupements en diplocoques et en chaînettes de diplocoques, mais leur étude, bien que très intéressante, n'est qu'un travail précurseur de celui de Thiercelin, qui a fixé définitivement les caractères de l'entérocoque, forme intestinale du diplostreptocoque. Nous sommes heureux de pouvoir dire que Thiercelin nous communiquait chaque jour ses résultats et que nous avons été son collaborateur.

Nos études devaient aussi nous faire retrouver souvent le diplostreptocoque (Entérocoque de Thiercelin). Nous l'avons, tant Thiercelin à St-Antoine, que nous-même à l'hôpital des Enfants-Malades, retrouvé dans les broncho-pneumonies, et on sait que Lereboullet après Thiercelin l'a trouvé dans un cas de cirrhose hypertrophique, ainsi qu'il l'a annoncé à la *Société de Biologie*, 18 juin 1899.

Je me souviens, qu'à l'autopsie d'un enfant, dont je rapporte plus loin l'histoire, une étudiante du service me demanda de faire l'examen bactériologique. Le lendemain, elle me dit qu'il s'agissait sans doute de broncho-pneumonie à pneumocoques. Je l'engageai fortement à suivre ses cultures, et, quelques jours après, elle me raconte *son erreur*, en disant qu'il s'agit de streptocoque.

Aspect de pneumocoque dans l'organisme, caractères de streptocoque dans les cultures ; c'est là toute l'histoire de l'entérocoque.

III

Bien que nous ayons tenu à montrer les phases de notre conception ; nous voulons, au risque de nous répéter, présenter

maintenant un tableau des caractères de l'Entérocoque (diplo-streptocoque) considéré, ainsi qu'il doit l'être, comme un microbe extrêmement répandu et non plus comme un microbe simplement de la flore intestinale.

a) L'Entérocoque est une espèce microbienne intermédiaire au pneumocoque et au streptocoque et qui forme la transition entre les deux espèces. Ses caractères se rapprochent, dans l'organisme, de ceux du pneumocoque et dans les cultures de ceux du streptocoque.

C'est un microbe existant à l'état de saprophyte à la surface de la plupart des muqueuses : dans le nez il a été vu par Schiff ; dans le mucus pharyngien, il existe en quantité considérable ; dans l'intestin, Thiercelin l'a décrit sous le nom d'entérocoque, que nous adoptons pour les raisons énoncées plus haut.

Il peut devenir pathogène et donner lieu à des affections locales ; dans les cas graves survient la septicémie.

C'est à cette espèce que l'on doit rattacher le méningocoque. En envahissant les voies respiratoires, il produit des bronchites aiguës, des broncho-pneumonies massives difficiles à séparer de la pneumonie lobaire (1). Des voies respiratoires supérieures, il peut gagner l'oreille et causer des otites.

Sur la peau nous l'avons, après Thiercelin, rencontré dans la gourme, dans les pustules herpétiques suppurées.

A l'état saprophytique, il se présente dans les produits organiques sous forme de coques isolés, ou de diplocoques à grains fort irréguliers comme volume et comme forme. Tantôt ces grains sont aplatis, tantôt ils sont arrondis, d'autres fois en forme de grains de blé, rarement ils sont lancéolés. Ils sont quelquefois entourés d'une auréole. A cet état les cultures sont pauvres et se repiquent difficilement.

A l'état pathogène il présente dans l'organisme les mêmes aspects, mais les formes qui prédominent sont les formes de diplocoques à grains légèrement allongés ou lancéolés, capsu-

(1) Ce point sera précisé dans un travail ultérieur.

lés ou auréolés. Dans ce cas les dispositions en chaînettes courtes de diplocoques ou en tétraèdres sont fréquement observées.

Dans les cultures il pousse sur tous les milieux de laboratoire, surtout à 37° et même à la température ordinaire. Dans le bouillon qu'il trouble uniformément en vingt-quatre heures, et qui redevient clair au bout de quarante-huit heures, il se présente sous forme de coques isolés, de diplocoques, et surtout de chaînettes de diplocoques. Les grains de ces éléments sont souvent inégaux. Sur gélose, il produit de petits points blancs dont l'aspect offre toutes les transitions entre la transparence du pneumocoque et l'opacité du streptocoque. Là encore au microscope, ont voit des diplocoques isolés et des chaînettes formées par l'accouplement de plusieurs diplocoques. Sur la gélatine il pousse en donnant naissance à des colonies semblables à celles signalées sur l'agar, mais formées de points plus petits, plus transparents : la culture est pauvre. Le lait est un mauvais milieu de culture. Le sérum liquide donne de moins bons résultats que le bouillon. La pomme de terre donne des cultures riches mais peu apparentes. Ce microbe est, dans certains cas, indéfiniment repiquable. Il est anaérobie facultatif, mais prend dans des cultures anaérobies des formes d'involution.

Il est pathogène : bien que le cobaye supporte les inoculations sans présenter d'accidents, le lapin après inoculation de cultures virulentes meurt de septicémie, et on trouve dans son sang des diplocoques à grains arrondis ou légèrement lancéolés, généralement munis d'une auréole. La souris est très sensible aux injections hypodermiques ; elle meurt de septicémie en vingt-quatre heures. Le lapin a pu présenter accidentellement un érysipèle.

En résumé, l'Entérocoque tient une place intermédiaire entre le streptocoque et le pneumocoque, non pour les séparer, mais pour les réunir. Ces différents aspects nous expliquent qu'il ait été considéré par les auteurs qui l'ont rencontré tantôt comme un pneumocoque, tantôt comme un streptocoque.

b) Il faut pourtant que nous expliquions encore pourquoi le diplostreptocoque (Entérocoque de Thiercelin) réunit au lieu de séparer le pneumocoque et le streptocoque. C'est à cause de la variabilité des caractères qu'il présente selon les échantillons.

Si l'on compare l'Entérocoque ou diplostreptocoque au streptocoque de Fehleisen, on voit qu'il s'en sépare surtout par les caractères suivants :

1° Présence de capsule dans l'organisme ou d'auréole.

2° Chaînettes courtes dans les cultures jeunes et disposition par paires des éléments.

3° Mort des lapins par septicémie.

Nous avons vu qu'il a pu donner un érysipèle au lapin, dans certains cas la capsule disparaît, le microbe devient faiblement auréolé (1), enfin même la disposition par paires peut disparaître dans quelques cultures, et si les formes longues sont rares au début, leur apparition n'est que retardée et on les trouve en abondance dans des cultures ayant 6 à 8 jours.

Si l'on compare l'Entérocoque au pneumocoque, on constate les caractères distinctifs suivants :

1° Culture possible à la température de la chambre.

2° Culture mauvaise en milieux anaérobies.

3° Mauvais résultats sur le lait et le sérum liquide.

Or, dans un de nos cas, le diplostreptocoque ou Entérocoque a donné à la température de la chambre une culture très pauvre et non repiquable. Dans un autre cas, le tube de Zuber-Veillon s'est rempli de colonies bien vivaces. Enfin, une seule fois, il est vrai, le sérum liquide de lapin nous a donné de bons résultats et l'on verra que MM. Weinberg et Le Roy des Barres ont obtenu de belles cultures sur le lait du streptocoque encapsulé, qui n'est autre que « l'Entérocoque ou diplostreptocoque ».

Seule, la vitalité considérable reste la propriété inattaquable de l'entérocoque. Puisque les caractères distinctifs de notre

(1) Bordet a décrit dans quelques cas un streptocoque auréolé. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1897.

microorganisme et du pneumocoque ou du streptocoque disparaissent individuellement dans quelques cas, aucun d'eux n'a donc une valeur exclusive et nous justifions notre conclusion. L'entérocoque relie d'une manière ininterrompue le pneumocoque et le streptocoque.

Représente-t-il la forme primitive ? Nous le croyons à cause de sa vitalité formidable, mais c'est un point qu'éclairciront des recherches ultérieures.

IV

En poursuivant ses recherches, Thiercelin a étudié certains caractères biologiques particulièrement curieux de notre Entérocoque. Les résultats qu'il a obtenus sont consignés dans sa communication du 24 juin 1899 à la *Société de Biologie*, et dans son mémoire de novembre 1899, présenté à la *Société de pédiatrie de Paris*. Nous y trouvons des phénomènes curieux à rapporter, et la confirmation de recherches que nous avions entreprises avec cet auteur.

a) L'étude approfondie de la morphologie de l'Entérocoque a montré à Thiercelin, comme nous l'avions déjà vu avec lui, combien étaient variables les aspects de ce microbe, et les faits que nous allons énoncer ne paraîtront qu'une répétition du chapitre que nous avons consacré plus haut aux variations un peu méconnues de l'aspect du pneumocoque de Talamon-Fraenkel et à la confirmation que nous tirions des travaux de Thiercelin. — Fait notable, ce polymorphisme se retrouve dans l'organisme sain ou malade et dans les cultures ; il importe de l'étudier, car nous ne devons pas, dans nos recherches, essayer de trouver un germe correspondant à un aspect spécial, alors qu'il s'agit simplement de variations morphologiques.

Si dans des selles d'entérite, à côté de quelques formes diplo-streptococciques, on trouve le plus souvent en abondance la forme typique diplococcique ; en faisant des examens de matière écale on trouve toute transition entre l'aspect ordinaire pneu-

mococcique et la forme en diplo-bacille auréolée. Or, la culture justifie l'identification de ces formes. On y trouve, en effet, d'abord toutes les variations possibles de la forme ronde des coccus : les uns sont très petits, d'autres très gros, d'autres allongés en grain de blé. L'étude des formes en diplocoque amène les mêmes résultats. Leur volume est variable, on trouve toutes les transitions entre l'auréole à peine appréciable et la capsule donnant l'aspect pneumococcique. Chaque grain ou diplocoque sera arrondi ou en grain de blé. Mais le plus intéressant, c'est que Thiercelin a décrit des formes en diplobacilles, et que ces diplobacilles sont formés d'éléments plus ou moins longs ou plus ou moins trapus. La forme de transition la plus nette est celle ou un diplocoque est constitué par un grain arrondi ou auréolé, et un élément allongé ; or, nous avons dit, dans notre étude du pneumocoque, que nous considérions ces formes bacillaires des coques, comme des éléments en train de se reproduire (1).

b) Dans toute l'étude de l'Entérocoque, on retrouve sa vitalité bien spéciale telle qu'elle lui permet de vivre dans des bouillons acidifiés faiblement par l'acide chlorhydrique. Aussi trouve-t-on dans toutes les cultures des formes qui indiquent l'activité du processus de reproduction. Un élément volumineux devient un diplocoque, ou donne naissance à une chaînette de trois ou quatre diplocoques de taille minime. Mais Thiercelin a bien étudié un autre mode de reproduction de l'Entérocoque.

« Les deux éléments du diplocoque se séparent, dit-il, et chacun d'eux devient l'origine d'un nouveau diplocoque de la façon suivante. Au sein du protoplasma apparaît une petite granulation, le protoplasma cesse alors d'être colorable et forme l'auréole qui entourera l'élément nouveau. Cette petite granulation grandit, puis se divise en deux pour former un nouveau diplocoque. Dans certains cas, il apparaît une granulation à

(1) Voir, plus haut, notre chapitre sur le Pneumocoque de Talamon.

chaque extrémité de l'élément primitif ; d'autres fois, quand l'élément primitif est allongé en bâtonnet, il se forme plusieurs granulations, on a alors l'aspect d'un streptocoque auréolé. Le mode de formation de ces granulations varie du reste à l'infini.

Dans certaines conditions de virulence et de culture, il peut, du reste, se former de véritables spores dans l'intérieur de l'Entérocoque, résistant à la chaleur et pouvant être colorées par les procédés appropriés. »

Quelle est l'importance de ces granulations auréolées ? Il suffit de dire, que dans les cas d'appendicite opérés à froid, on les rencontre fréquemment. Les cultures restent négatives ; mais il est permis de penser qu'il s'agit d'une forme d'infection latente : à la première occasion, la granulation germera, et l'appendicite se réveillera avec tous ses dangers.

c) Il est un autre point très important ; car il donne à l'expérimentation une part prépondérante dans la détermination de l'Entérocoque. Lorsque dans le laboratoire de notre maître, le Pr Hayem, nous poursuivions, Thiercelin et moi, nos études sur l'Entérocoque et le Méningocoque, Thiercelin me fit remarquer que tous nos animaux présentaient à l'autopsie des lésions intestinales considérables. Ces lésions prédominaient à la dernière partie de l'intestin grêle et au niveau du gros intestin, et souvent en faisant des lamelles avec le mucus qui entourait les matières fécales durcies, nous avons eu des aspects de crachats pneumoniques. Les cobayes tués par injection intraveineuse présentaient la même lésion.

Voici par exemple, l'autopsie d'un lapin, qui succomba après avoir reçu, pendant trois jours consécutifs, une injection sous-cutanée de 5 c. c. de culture.

« A l'autopsie, nous trouvâmes des matières extrêmement durcies dans tout le gros intestin. Le cæcum était rempli de matières pâteuses, argileuses, adhérentes aux parois dont il était très difficile de les détacher ; au fond du cæcum, ces matières étaient durcies, et au niveau de l'appendice une boulette fécale durcie oblitérait l'orifice de celui-ci. L'appendice était dilaté,

rempli de mucus dans lequel on constatait en grand nombre l'existence de diplocoques. Dans le reste du gros intestin, les matières fécales étaient extrêmement dures, à surface ondulée, entourées de mucus, dans lequel on constatait la présence de très nombreux diplocoques. L'intestin grêle était rempli de matières diarrhéiques. Le foie était volumineux, présentant l'aspect des foies infectés, la rate petite, les poumons n'étaient pas altérés, mais les reins étaient très congestionnés, et la vessie remplie d'une urine contenant des diplocoques et des chaînettes de streptocoques en très grand nombre au milieu d'un dépôt très abondant de carbonate de chaux. Le sang, couleur sépia, était rempli de diplocoques auréolés. »

Cette fréquence des lésions intestinales, quel que soit le mode d'inoculation, ne peut-elle pas être considérée comme un indice de l'origine intestinale de l'Entérocoque ?

V. — Rôle pathogène de l'entérocoque

Nous avons précédemment indiqué dans notre chapitre III quelle était l'étendue considérable du rôle pathogène de l'entérocoque. Mais sans nous attarder sur la broncho-pneumonie à entérocoque, sur sa présence dans quelques cas d'ostéomyélite, où nous l'avons rencontré, nous voulons préciser son rôle dans les infections du tube digestif, et dans les infections glandulaires à point de départ gastro-intestinal. Dans cette étude, nous ne ferons que suivre le mémoire de Thiercelin à la *Société de pédiatrie*.

Dans la *fièvre typhoïde*, l'Entérocoque est un microbe d'infection secondaire, on peut le trouver dans le pus des péritonites et même dans le sang.

Dans l'*Entérocolite aiguë*, ou *choléra sec* que le professeur Hutinel décrivait récemment (*Semaine médicale*, 1899, p. 25), la constipation est suivie de l'élimination de matières muqueuses sanguinolentes, souvent fétides; plus tard, les selles deviennent muqueuses ou membraneuses. Dans trente-deux cas, Thier-

celina trouvé l'entérocoque en telle abondance « qu'il semblait avoir remplacé tous les autres germes intestinaux ».

Dans l'*Entérocolite aiguë simple*, les matières glaireuses sur lamelles fourmillent d'entérocoques ; et les cultures justifient cette proposition. Du reste, si l'examen sur lamelles rapproche l'Entérocolite de la bronchite aiguë, Thiercelin a pu continuer à établir la comparaison entre ces deux affections. C'est la même période de sécheresse de muqueuse au début, la même période de catarrhe et la même terminaison par élimination de matières glaireuses ou de produits muco-membraneux. « Bien souvent les matières rejetées dans l'entérite ressemblent aux crachats de bronchite, dont elles ont quelquefois même la coloration. »

Dans cinq cas d'*Entérocolite muco-membraneuse* aiguë de l'adulte les glaires et les fausses membranes fourmillaient d'entérocoques (Thiercelin). MM Gaillard et René Monod ont rapporté à la *Société médicale des hôpitaux*, du 6 avril 1900, un cas mortel de choléra nostras dû à l'entérocoque.

MM. Béclère et Lesage, le 21 juillet 1899, ont publié à la *Société médicale des hôpitaux* deux cas de diarrhée cholériforme à entérocoque.

Dans l'*appendicite* le rôle de l'Entérocoque va devenir de plus en plus en prépondérant. A côté du processus gangréneux, dû aux anaérobies, si bien étudié par Zuber et Veillon, il existe un processus phlegmasique, inflammatoire, dû fréquemment à l'entérocoque. Dans vingt-un cas d'appendicite, Thiercelin trouve l'entérocoque. Si l'appendice est enlevé à froid, il retrouve ces formes d'involution qui montrent la persistance de l'infection pendant les accalmies trompeuses.

Dans l'embarras gastrique fébrile avec ictère catarrhal, Thiercelin dans deux cas a trouvé l'entérocoque dans les flocons muqueux rejetés par vomissement.

Dans la pathologie hépatique, l'étude de l'Entérocoque fera faire des progrès considérable à la théorie infectieuse. Si la ponction du foie a pu permettre, il y a deux ans, de retirer du sein de l'organe même un microbe analogue à l'Entérocoque.

[J. Lévy, Thèse Paris, 6 avril 1898], Thiercelin, au moment de deux poussées fébriles aiguës a obtenu par ponction du foie de superbes cultures d'entérocoque. Dans l'intervalle des poussées, on trouve dans le liquide de la ponction des formes microbiennes altérées, semblables à celles que nous avons décrites plus haut dans l'appendice réséqué à froid.

Il faudrait maintenant nous demander pourquoi l'entérocoque saprophyte de l'intestin devient pathogène, pourquoi il pénètre dans la circulation, pourquoi il va se localiser dans te ou tel organe. Toute la théorie de l'infection pourrait se faire sur ce microbe. S'il est permis d'émettre une hypothèse, il me semble que le chimisme gastro-intestinal doit jouer dans ces phénomènes un rôle considérable. Le jeu normal des sécrétions du foie, du pancréas, des glandes de l'estomac est notre meilleure sauvegarde contre l'infection, car elles forment un milieu gastro-intestinal, où le microbe ne saurait acquérir une virulence suffisante pour être dangereux (1).

VI. — A propos d'une observation de Leroy des Barres et Weinberg.

Si une confirmation de notre conception de l'Entérocoque est nécessaire, on la trouve tout au long dans les observations bactériologiques publiées ces temps-ci. N'est-il pas frappant que, étudiant le méningocoque, Bezançon et Griffon (2), frappés de ses caractères mixtes, l'appellent pneumostreptocoque. Notre ami Dujardin-Beaumetz de l'Institut Pasteur, nous a parlé de cas où le diagnostic bactériologique avait hésité entre le pneumocoque et le streptocoque.

(1) Consulter : Polguère. Thèse 1888.
Barbier. *Arch. de Médecine expérimentale*, 1891.
Veillon. Thèse Paris, 1895.
Nobécourt. Thèse Paris, 1899. *Journal de Physiologie*, 1900.
Spiegelberg. Entérite à streptocoque. *Centralblatt für Bacteriologie*, 1897.
Escherich. *Jahrbuch für Kind.*, mars 1899.
Bezançon. *Manuel de médecine de Debove*. Art. Streptocoque.
(2) *Soc. méd. hôp.*, 9 déc. 1898.

Un des faits les plus intéressants est celui publié par MM. Le Roy des Barres et Weinberg dans les *Archives de médecine expérimentale*. Il s'agit d'un cas de septicémie due à un microbe qui avait certains caractères du pneumocoque et d'autres du streptocoque et que l'action du sérum de Marmorek permit seule d'assimiler au streptocoque. Dans cet article, les auteurs citent à l'appui de leur idée les opinions de Tavel et Krumbein (*Annales suisses des sciences médicales*, 1894-95) et de Roberto Binaghi dans le *Centralblatt* de 1897. Nous nous reservons de revenir sur ces travaux.

Dans le cas de Weinberg et Leroy des Barres, il s'agit d'un malade qui se pique en dépeçant un cheval, se fait un phlegmon du bras et meurt de septicémie.

Or, l'examen bactériologique pratiqué après l'autopsie ne permet pas de dire, ainsi que les auteurs même le constatent, s'il s'agit du pneumocoque ou du streptocoque.

L'étude très approfondie qu'ils en font ensuite, leur donne des caractères surtout streptococciques, inexplicables avec l'existence fort nette de la capsule constatée à maintes reprises.

Sur bouillon-ascite et sur bouillon, il pousse avec des caractères de streptocoque, en formant après vingt-quatre heures un seul et énorme flocon qui tombe au fond du tube.

Sur gélatine, il pousse, ce qui est contraire à la biologie du pneumocoque, mais il pousse lentement et mal, moins bien par conséquent que le streptocoque.

Il pousse moins bien sur sérum liquide que sur bouillon-ascite, alors que Bezançon et Griffon nous ont appris que le sérum liquide est le milieu de choix pour cultiver le pneumocoque.

Il est aérobie facultatif. Sa vitalité est très grande. « Nous avons pu, disent les auteurs, obtenir des cultures sur bouillon-ascite en faisant des prises dans des tubes qui avaient séjourné quatre mois (du mois d'octobre au mois de février) dans le laboratoire, exposés à la température ambiante, et il faut remarquer que, pendant cette période de l'année, la température du laboratoire n'est pas du tout constante et même assez basse la nuit. »

Nous passons sur les autres analogies (difficulté et variabilité de la coloration de la capsule). Comme nous l'avons fait nous-même, les auteurs ont fait passer leur microbe quatorze fois par la souris sans en faire un pneumocoque typique. Enfin, ce microbe tue le lapin, de septicémie, avec épanchement hémorrhagique dans le péricarde à la dose de 1 millième de centimètre cube de culture en bouillon-ascite.

Les expériences faites avec le sérum de Marmorek qui immunisa les animaux font affirmer aux auteurs qu'il s'agit d'un streptocoque.

Quant à nous, nous retenons qu'une étude bactériologique attentive n'a pu faire affirmer aux auteurs qu'il s'agissait de pneumocoque et de streptocoque, et cela parce qu'il s'agissait du « diplostreptocoque ou Entérocoque » type intermédiaire au pneumocoque et au streptocoque, et dont les variations permettent d'établir une ligne ininterrompue entre le streptocoque de Fehleisen, et le streptococcus lanceolatus.

Notre excellent maître, le Dr Caussade, a observé des faits semblables à ceux que nous venons de publier.

VII. — A propos d'une note sur un streptocoque encapsulé par Tavel et Krumbeim (*Annales suisses des Sciences médicales*, 1894-1895).

Voici une autre confirmation. Elle est éclatante. Deux auteurs suisses ont trouvé le « diplostreptocoque » dans une vésicule qui s'était formée sur le doigt d'un enfant atteint de pneumonie, cinq mois après la rougeole. Dans toute l'étude, on sent que les auteurs désirent, sans y réussir, classer l'organisme étudié, soit parmi les pneumocoques, soit parmi les streptocoques, et comme il s'agit, ainsi que nous l'avons démontré, d'un type de passage, leurs efforts n'aboutissent pas.

Le premier caractère qui les frappe, c'est la présence dans l'organisme des capsules ou auréoles inconstantes que présentent les microbes. « Ils sont, disent-ils, presque toujours entou-

rés d'une gangue presque incolore et tranchant par une zone fortement colorée avec le fond de la préparation. Dans les cultures, les formes en diplocoques sont rares, et ce qui abonde ce sont les courtes chaînettes. » Comme nous, les auteurs ont obtenu dans les cultures, des chaînettes capsulées ; mais ils ont eu le mérite, en pratiquant un mordançage analogue à celui qui sert à colorer les cils de l'Eberth, de montrer que la capsule existait le plus souvent même lorsqu'elle n'était pas apparente.

Si la présence de capsules sépare le microbe du streptocoque, sa croissance abondante à la température de la chambre le sépare du pneumocoque, et notre conclusion s'impose.

Enfin, les auteurs notent ce caractère biologique essentiel qui est, à notre avis, le fait capital pour le diplostreptocoque. Après deux ou trois mois, les repiquages sont positifs. Le fait ne se présente jamais pour le pneumocoque ; il est extrêmement exceptionnel pour le streptocoque de Fehleisen; ici, il est banal.

Le microbe est pathogène pour la souris.

Certes, cependant, il y a des différences entre les échantillons que nous avons étudiés et ceux décrits par les auteurs suisses. Ainsi, leur microbe a coagulé le lait rapidement; il est vrai qu'il a perdu cette propriété au bout de six mois.

Sur la gélatine, les cultures ont été plus abondantes que les nôtres, et, d'après ce que disent les auteurs, presque staphylococciennes.

Ce ne sont pas là des différences essentielles qui peuvent supprimer la nécessité de faire rentrer ce microbe dans la forme intermédiaire qui réunit le pneumocoque et le streptocoque, c'est-à-dire dans le « diplostreptocoque » que nous dénommons Entérocoque.

CHAPITRE VI

OBSERVATIONS DE BRONCHO-PNEUMONIE INFANTILE

(*Revue critique et clinique.*)

Obs. I. — *Impétigo. — Broncho-pneumonie à pneumocoques. Péricardite suppurée latente à pneumocoques. Mort.*

Le nommé André G..., âgé de 2 ans 1/2, est entré, le 13 février 1899, à la salle Bouchut, lit n° 10, dans le service de M. le professeur Grancher.

Il est né avant terme, à 8 mois, à la suite d'une grossesse pénible. Néanmoins il s'est bien porté dans les premiers mois de son existence.

Pendant les deux premiers mois, il est nourri au biberon avec du lait pur, dont il prend 1 litre 1/2 par jour. A partir du 3e mois l'enfant se décide à téter et prend le sein toutes les deux heures le jour et pas du tout la nuit. A partir du 4e mois, il est nourri à la cuillère et prend de 2 à 3 litres de lait par jour. Il a eu sa première dent à 18 mois, mais ne marche ni ne parle pas encore.

Le père est souvent malade, il tousse, a eu de nombreuses bronchites et une pneumonie.

La mère se porte bien. Ils ont eu quatre enfants dont trois sont actuellement bien portants. Pas de fausse couche.

L'histoire pathologique de l'enfant est complexe. A 3 semaines, il a eu des convulsions avec contracture du bras gauche et de la jambe gauche pendant deux jours. Les irrégularités de son alimentation se sont traduites par des poussées de diarrhée verte, fétide, accompagnée de vomissements alimentaires qui ont cessé dans les derniers temps.

Actuellement, l'enfant a la figure couverte d'impétigo et tousse légèrement. Diagnostic : Bronchite ramusculaire. Impétigo. Encéphalopathie avec arrêt de développement.

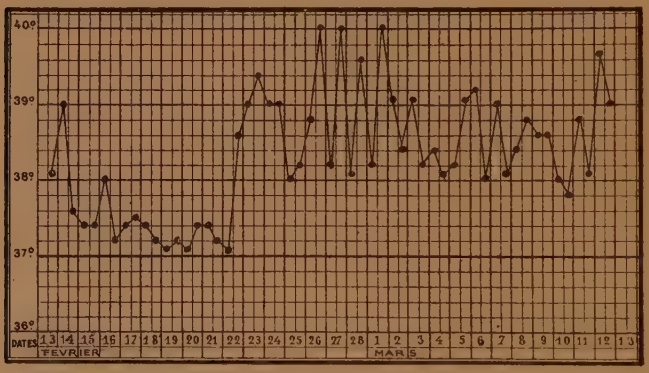
Traitement : Eau oxygénée sur les lésions impétigineuses.

Potion. Infusion café..... 50 grammes
Cognac..... } ââ 5 —
Sirop tolu..... }
Acétate d'Az H3..... 1 —

16 février. L'impétigo est en voie de guérison.

Le 23. Matité sous la clavicule gauche. En arrière, au sommet gauche, respiration à timbre soufflant.

Le 24. Souffle bronchique et râles au sommet gauche en arrière.



En avant, auscultation impossible par le ronchus que produit l'enfant en respirant.

Le 25. Matité à la base gauche. Le souffle s'étend à la fosse sous-épineuse. Tout à fait à la base, une petite zone où la respiration ne s'entend pas.

3 mars. Ponction exploratrice : pas de liquide. En avant, sous la clavicule gauche, souffle tubaire, matité absolue, bouffées de râles crépitants.

Dans l'aisselle, râles crépitants.

En arrière, submatité et souffle dans les deux tiers supérieurs du poumon.

L'enfant s'affaiblit et se cachectise. Des râles de bronchite disséminés apparaissent dans toute la poitrine et l'enfant meurt le 12 mars.

Autopsie. — Péricarde transformé en un sac purulent, rempli d'un pus liquide jaune verdâtre. Le sac péricardique est épaissi, adhérent aux plèvres ; le péricarde pariétal est dépoli et présente quelques fausses membranes le long des sillons. Le cœur est normal.

Les reins sont congestionnés.

La rate est grosse.

Le foie paraît normal à la coupe. On ne trouve nulle part de noyaux isolés tranchants par leur couleur ou leur aspect sur le reste du parenchyme.

Le cerveau et les méninges sont normaux.

Les ganglions trachéo-bronchiques ne sont pas tuberculeux.

Tout l'intérêt est concentré sur les poumons. Mais tandis que le poumon droit présente peu de lésions, congestion à la base avec splénisation, le poumon gauche présente un aspect spécial qui rend difficile l'interprétation. Son aspect extérieur est couleur de chair, lisse; ce n'est qu'en regardant de très près qu'on arrive à voir un fin réseau de capillaires qui se dessine à sa périphérie. Quelques adhérences à la face externe, faciles à rompre avec les doigts.

Sur le bord inférieur de la face externe, deux petites fausses membranes peu étendues.

Au lobe inférieur, on voit cinq à six saillies de forme irrégulière, ayant environ 1 centim. dans la plus grande dimension, et de coloration jaunâtre. Une d'entre elles, qui siège au sommet, présente une dépression à son centre, due au ramollissement de son contenu.

A la coupe, le tissu est ferme; il ne s'écoule pas de pus à la section des bronches, non plus qu'à la pression. Lorsqu'au bout de quelques secondes, le sang s'est écoulé, on constate que dans toute la hauteur le poumon présente un aspect rosé un peu blanchâtre, uniforme, sans granulations. Cet aspect est le même dans tout le lobe inférieur. Mais dans le lobe supérieur, correspondant à ces saillies jaunâtres que nous avons signalées et même à l'intérieur du lobe, nous trouvons des petits nodules, non ramollis, de consistance ferme, limités par un contour sinueux élégant et très précis, d'une coloration franchement jaunâtre; seul le nodule du sommet est légèrement ramolli.

Ces nodules ont environ en moyenne 2 centim. de long sur 1 centim. de large, d'autres sont plus petits.

En somme, nous ne trouvons pas l'aspect typique de la broncho-pneumonie puisqu'il n'y a pas de pus dans les petites bronches, que la lésion est massive et occupe tout le poumon. L'aspect lisse, non granuleux, la teinte blanchâtre, l'existence des nodules jaunâtres éloigne l'idée de pneumonie et fait émettre l'hypothèse de syphilis pulmonaire.

Le poumon, sur lamelles, et en cultures, le liquide péricardique et le sang du cœur ont donné du pneumocoque en culture pure.

L'examen au microscope a écarté l'idée de lésions syphiliques du poumon.

Voici une observation intéressante, car elle soulève une question importante de diagnostic.

Une enfant est atteinte de broncho-pneumonie à marche subaiguë, on songe à la tuberculose. La cachexie survient (1), puis une péritonite à allure également subaiguë, et malgré la présence du pneumocoque trouvé dans le foyer pulmonaire, on est conduit à incliner vers l'idée de péritonite tuberculeuse. Or, toute la maladie est due au seul pneumocoque. Il faut donc, en clinique, que tous les mots compris dans l'énoncé du diagnostic soient justifiés par les symptômes. Si du fait que la méningite tuberculeuse est la plus fréquente, on conclut en face d'un cas de cette maladie qu'elle est due au bacille de Koch ; si en face d'un cas de péritonite on se laisse guider par la même considération, on commet une erreur de diagnostic dont la conséquence est de passer sans s'en douter à côté de péritonite à pneumocoques, ou de méningite cérébro-spinale, par exemple. Il a été amplement démontré qu'il en est de même pour les angines à fausses membranes.

Obs. II. — *Broncho-pneumonie à pneumocoques. Péritonite à pneumocoques. Guérison.*

La nommée Hélène D..., âgée de 4 ans et 3 mois, entre salle Parrot, lit n° 10, le 13 mars 1899.

Antécédents héréditaires. — Père bien portant. La mère a presque continuellement des névralgies ; a fait deux fausses couches (de 6 semaines) au début de son mariage et a eu ensuite l'enfant en question, onze ans plus tard.

Antécédents personnels. — Née à terme, enfant superbe de 8 livres et demie. Elevée au sein par la mère, durant quatorze mois. Première dent vers 6 mois. A marché à 9 mois. Pas trace de rachitisme. N'a pas eu de maladies; s'est toujours admirablement portée.

Histoire de la maladie. — Il y a six semaines, l'enfant prend froid, pourtant elle paraît se remettre, mais traîne depuis.

Il y a dix jours, vers 6 heures du soir, après avoir été très gaie

(1) Ce sont ces cas que le Dr Hutinel a décrits sous le nom de forme pseudo-tuberculeuse de la broncho-pneumonie.

toute la journée, elle se plaint du ventre et s'endort subitement. Elle dort une heure et demie puis se réveille agitée et a du délire deux heures après. Le délire persiste toute la nuit et elle vomit. Le médecin appelé soigne l'enfant pour de l'embarras gastrique fébrile, la purge.

Toute la semaine, elle reste au lit avec de la fièvre. Pas de maux de tête, plus de vomissements, pas encore de toux.

Il y a trois jours seulement que l'enfant s'est mise à tousser en se plaignant de la poitrine.

État actuel. — L'enfant a les pommettes rouges, l'œil fiévreux, les lèvres sèches et desquamées, la langue rouge, vernissée, elle a du muguet.

Matité dans la fosse sous-épineuse gauche. A l'auscultation, souffle qui fait penser à une pleurésie, pourtant une ponction exploratrice ne donne pas de liquide.

14 mars. Le souffle est limité à la zone sous-axillaire gauche. Il est entouré de gros râles sous-crépitants. L'enfant gémit et se plaint continuellement. Les traits sont tirés. Enfant très amaigrie.

Le 15. La base droite est submate, tandis que la percussion du côté gauche redevient normale. Le souffle pourtant persiste dans l'aisselle gauche avec des râles crépitants.

Une ponction du poumon (partie moyenne poumon gauche) donne en culture du pneumocoque.

Nouveau foyer de congestion dans toute la partie moyenne du poumon droit en arrière, râles crépitants dans la région.

En avant, scodisme dans l'aisselle, au-devant du foyer gauche.

Le 16. Base gauche : Submatité.

Obscurité *complète* de la respiration.

Base droite : Bouquet de râles fins.

Enveloppements humides.

Le muguet reprend de plus belle, la bouche pâteuse, sanguinolente est en très mauvais état. Soif vive continuelle.

Le 17. Le souffle du côté gauche du poumon a complètement disparu. Râles crépitants en foyer à droite vers la base entre l'aisselle et la colonne vertébrale.

Petit abcès du cuir chevelu à la partie moyenne et supérieure de l'occipital, pansé à l'emplâtre rouge.

La langue est couverte de muguet, l'enfant maigrit beaucoup, a le teint plombé.

Le 18. Matité complète de la base droite. Sonorité presque normale à gauche. Gros râles aux deux bases. Un peu moins de muguet, meilleur aspect général. L'enfant parle un peu.

Le 20. Un abcès de l'aile du nez est incisé et guéri.

L'abcès du cuir chevelu a augmenté beaucoup. La peau est décollée sur 4 centim.² de surface environ. Il est incisé et donne issue à un pus grumeleux, hémorrhagique. Pansements humides.

Matité à la base droite. Râles à bulles moyennes. En avant, quelques râles disséminés.

Le 24. Le foyer droit persiste. Gros souffle et râles fins. Une nouvelle ponction a été faite, on retire un peu de sérosité sanguinolente.

Le 26. Nouveaux abcès du cuir chevelu dans la région de l'occipital. Incision. Examen : staphylocoque doré. Pansements humides.

Le 28. Abcès de la fesse droite, un autre sur la face externe de la main gauche, un tout petit de la cuisse droite. Incision, pus recueilli à la pipette de l'abcès de la cuisse gauche. L'examen y montre le staphylocoque doré.

La bouche est en meilleur état.

Au poumon, le foyer droit est en voie de guérison.

4 avril. Température 37°,4.

Mêmes signes stéthoscopiques à la base du poumon en arrière. Ventre toujours un peu ballonné. Augmente de volume.

Le 8. Température 37°,2.

Bouffées de râles crépitants à la base du poumon en arrière. Foie très augmenté de volume, dépasse de deux bons travers de doigt le bord inférieur des fausses côtes.

Cœur bat normalement. Légère rétraction de la paroi.

Le muguet est guéri. L'enfant s'alimente assez bien. Pas de diarrhée.

Le 10. Ventre très ballonné. Ascite légère apparaît.

Le 12. La poitrine se dégage. Plus de râles. Le ventre augmente de volume, les abcès sont tous guéris.

Le 14. Petit abcès de la cuisse gauche ouvert aujourd'hui.

Le 18. Respiration obscure de la base gauche. Plus de râles. Augmentation croissante du volume du ventre.

Ascite considérable, ombilic déplissé. Un peu de rougeur dans la région sous-ombilicale.

Le 20. M. le Dr Brun voit l'enfant et pense qu'une intervention sera utile.

Le 21. L'enfant est passé à la salle Bilgrain.

M. Brun pratique, le 22 avril, une laparotomie médiane et sous-ombilicale. Cette ouverture donne issue à une quantité considérable d'un pus crémeux et sans odeur. A l'examen bactériologique, pneumocoques. Le pus est contenu dans une vaste cavité limitée par la paroi abdominale en avant, par les anses intestinales ramassées en paquet en arrière.

Après avoir évacué la presque totalité du liquide, M. Brun pratique un lavage de la cavité avec de l'eau bouillie et la draine par deux gros drains de caoutchouc.

Pansement à la gaze stérilisée.

Champagne et sérum les jours suivants.

Le 23 au matin, 37°. Pouls 128. Bon facies, pas de vomissements.

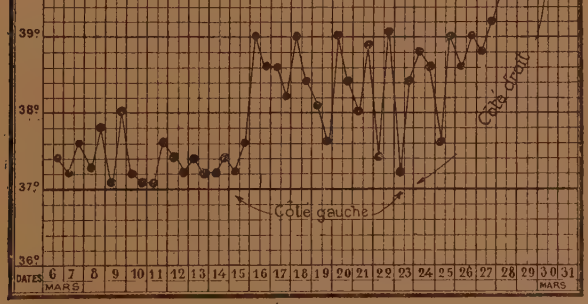
Le 16 mai, la plaie est cicatrisée. L'enfant a un bon état général.

Obs. III. — *Broncho-pneumonie. Triple septicémie : Pneumocoque, streptocoque et cocco-bacille hémophile.*

Le nommé Paul P..., âgé de 16 mois, est entré le 6 mars 1899, salle Bouchut, lit nº 5, pour des accidents pulmonaires.

Son père est bien portant, sa mère bien portante a actuellement 30 ans. Ils ont eu deux enfants.

L'enfant est né un mois avant terme, après un accouchement nor-



mal. Il a été élevé au sein par sa mère pendant deux mois, puis au biberon pendant six mois, par une nourrice. La mère l'a repris ensuite, mais l'alimentation a été très irrégulière.

Il a marché à 14 mois et n'a pas encore de dents. Pas de maladies antérieures.

Depuis six semaines, à la suite d'un changement de lait (?), l'enfant est pris de diarrhée. Les selles deviennent liquides, jaunes puis vertes, et pendant trois semaines il régurgite son lait dès qu'il l'a pris. Il a suffi de le mettre d'une façon régulière au lait maternisé pour que les troubles digestifs s'atténuent et disparaissent. Mais l'enfant ne veut

plus prendre son lait, il se met à tousser, maigrit et entre à l'hôpital.

Sa maladie a évolué en trois phases : une première phase, du 6 au 15 mars, de bronchite diffuse avec râles fins aux deux bases et submatité à la base gauche.

Dans une deuxième phase, du 15 au 23 mars, a évolué une broncho-pneumonie aiguë du poumon gauche. (Souffle tubaire et râles fins.)

Puis tandis que la résolution se faisait du côté gauche, le côté droit où l'on entendait, à la deuxiéme phase seulement, des râles de bronchite, devenait dans une troisième phase le siège d'une broncho-pneumonie.

La mort résulta de cette nouvelle localisation.

A l'autopsie, léger épanchement purulent à la base gauche avec fausses membranes recouvrant la base.

Tout le poumon droit est le siège d'une broncho-pneumonie (poumon dur, lésions avancées d'aspect variable à la coupe ; pus dans les bronchioles). A la base gauche, lésions en voie de résolution.

Sur la base droite, légère lame sanguine sur une étendue de 4 centim. 1/2 environ autour d'un petit orifice de ponction encore visible.

L'observation suivante présente deux particularités. L'une est surtout intéressante au point de vue bactériologique, puisque l'enfant au cours d'une broncho-pneumonie à pneumocoques a présenté une ostéopériostite suppurée à pneumocoques. L'autre consiste dans l'existence à la base droite d'une légère quantité de liquide purulent, malgré la non-existence de tout signe de pleurésie. C'est un de ces cas qui font poser la nécessité de la ponction exploratrice pour le diagnostic des pleurésies purulentes de l'enfance.

Il faut ajouter que le cocco-bacille hémophile ne s'est pas dévoloppé dans le pus de la pleurésie para-broncho-pneumonique.

Obs. IV. — *Broncho-pneumonie à pneumocoques et à cocco-bacille hémophile de Pfeiffer. Pleurésie purulente à pneumocoque pur.*

Le nommé André L..., âgé de 22 mois, entre salle Bouchut, lit n° 4, le 20 mars 1899.

Antécédents héréditaires. — Père âgé de 35 ans. A eu vers 20 ans

un point pleurétique, une bronchite et une congestion pulmonaire des deux sommets. Depuis bien portant.

Mère 27 ans, bien portante. Un autre enfant de 3 ans, bien portant.

Antécédents personnels. — Est né à terme. Accouchement normal. Élevé pendant deux mois au sein par la mère, puis élevé au lait stérilisé jusqu'à huit mois et depuis au lait ordinaire jusqu'à vingt mois, il n'a pris que du lait avec quelques potages.

Première dent à 11 mois.

Marche vers 1 an, 2 mois.

Aucune maladie antérieure.

Il y a environ deux mois, toux coqueluchoïde pendant quinze jours ou trois semaines. Après, toux plus grasse, bronchique, sans quintes. Deux accès fébriles à 5 ou 6 jours d'intervalle. Depuis le second accès a gardé le lit. Le médecin a diagnostiqué à ce moment une pleurésie (il y a quinze jours).

20 mars. A son entrée l'enfant est pâle. Très amaigri, les chairs sont flasques, il est légèrement rachitique, a de petits ganglions dans les aines, le cou et les aisselles.

Rate pas appréciable à la palpation.

Foie déborde de un travers de doigt les fausses côtes.

Toux coqueluchoïde, expectoration mousseuse, un peu de battement des ailes du nez.

A la percussion, on trouve de la submatité de la région inférieure de l'aisselle gauche. Matité absolue des 2/3 supérieurs du thorax gauche, en arrière submatité à la base. Matité dans la fosse sus-épineuse droite, submatité de tout le côté droit. La vue avait déjà fait constater une voussure apparente du côté gauche du thorax avec écartement des espaces intercostaux. Auscultation en arrière. *A droite,* dans toute la hauteur, râles muqueux à bulles fines. — *A gauche,* souffle aigre doux avec quelques râles humides. Résonance broncho-égophonique de voix. Respiration forte au sommet.

En avant, à droite, râles muqueux à bulles moyennes et fines ; à gauche, respiration rude et soufflante avec râles muqueux à bulles moyennes sous la clavicule.

Le 22. Bien que l'espace de Traube reste sonore, la matité de tout le côté gauche s'accentue, le cœur se dévie sous le sternum, la respiration devient pénible.

Le 23. Une ponction avec la seringue de Pravaz à la base gauche, retire un liquide purulent. Une ponction évacuatrice fait retirer 10 grammes environ de liquide.

Le 24. Point douloureux au niveau du condyle interne du fémur

droit. Ce point ne tarde pas à se tuméfier ; une incision devenue nécessaire laisse sortir une quantité notable de pus [à pneumocoques].

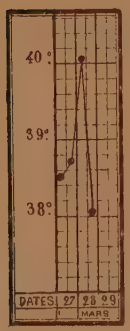
Les jours suivants la cachexie s'installe, la dyspnée augmente, la rate devient grosse et l'enfant meurt le 13 avril.

A l'autopsie, on constate l'existence de la broncho-pneumonie diagnostiquée pendant la vie, mais il y a aux deux bases un épanchement purulent passé inaperçu à droite et que nous croyons disparu à gauche.

Obs. VII. — *Broncho-pneumonie à cocco-bacille hémophile de Peiffer et pneumocoques. Coqueluche. Diarrhée. Présence du cocco-bacille orangé et du bacille chromogène vert dans le poumon.*

Édouard P..., âgé de un an, est entré dans la crèche Husson, lit n° 4, dans le service de M. le professeur Grancher, le 27 mars 1896.

Antécédents héréditaires. — Père a 24 ans, n'a jamais été malade, mais il a des crises de nerfs, la dernière de ces crises a eu lieu en janvier à la suite d'une colère. Il est tombé brusquement, s'est débattu sans pousser de cri ni se mordre la langue.



La mère a 27 ans, est bien portante et l'a toujours été.

Ils ont eu trois enfants :

En 1894, un premier enfant actuellement bien portant, coqueluche à 2 ans et demi ;

En 1896, un deuxième enfant actuellement bien portant ;

En mars 1898, le troisième enfant qui est notre malade.

Antécédents personnels. — Édouard P... est né à la maternité de Saint-Louis après un accouchement à terme. Il pesait 3 kilogr. 500 à sa naissance. Élevé au biberon par une nourrice, il a eu de la diarrhée verte à l'âge de 5 mois.

Cette diarrhée a disparu au bout de huit jours à la suite d'un traitement prescrit par le médecin de Paris. Depuis, l'enfant est nourri régulièrement au biberon, il prend 90 grammes de lait toutes les deux heures, soit 1000 grammes en vingt-quatre heures.

Sa première dent est venue à huit mois, sa deuxième dent huit jours après et à ce moment est survenue un peu de diarrhée verte très fétide.

Pendant un mois, la diarrhée et la régurgitation de lait ont persisté malgré une diète de vingt-quatre heures, et le coupage du lait avec de l'eau d'Evian.

Actuellement, depuis mercredi dernier, l'enfant a encore de la diarrhée, il ne vomit pas, mais il maigrit depuis deux mois et a des quintes de toux coqueluchoïde.

En examinant l'enfant, on trouve de la submatité à la base du poumon gauche en arrière. Toute la base laisse entendre des râles fins, tandis que le reste des poumons est rempli de râles de bronchite. Aux sommets, la respiration a le timbre un peu bronchique.

Mais le 28 mars, un souffle tubaire se perçoit à l'auscultation du sommet droit et l'enfant succombe dans la journée.

Il avait eu six selles jaunes et liquides dans la journée.

L'autopsie a montré une broncho-pneumonie du sommet droit; la base gauche est très splénisée.

L'observation suivante est un type de la bénignité relative des infections à cocco-bacille hémophile, pur ou associé à des microbes peu virulents. Il faudra noter dans cette observation l'évolution apyrétique de la maladie.

Obs. VIII. — *Broncho-pneumonie de la base gauche. Cocco-bacille hémophile et staphylocoque. Guérison.*

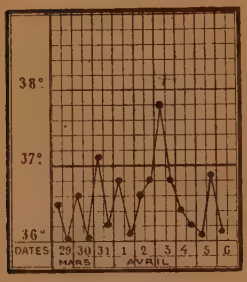
Augustine M..., âgée de 8 mois, est entrée le 29 mars 1899 à la crèche Husson pour des accidents pulmonaires.

Son père a 30 ans et vient de subir l'amputation des métatarsiens. La mère est bien portante, mais elle est fatiguée. Sur huit enfants, quatre sont morts, l'un de broncho-pneumonie, les trois autres quelques semaines après leur naissance, trois fillettes de 4, 6 et 8 ans sont bien portantes; la dernière est notre malade.

Venue à terme sans que la mère ait eu d'accidents pendant la grossesse. Dès les premiers jours de l'existence, l'enfant eut du coryza. D'abord élevée au sein, l'enfant fut mise ensuite au biberon et alimentée sans règle aucune, néanmoins elle ne présente pas de troubles gastro-intestinaux.

L'enfant n'a pas de dents. Elle a eu vers l'âge de 5 mois un peu de gourme.

Depuis un mois, Augustine M... tousse. La toux est devenue quinteuse depuis 15 jours, aussi ne l'a-t-on pas sortie. Elle a maigri, dit la mère, mais la diarrhée qui s'était installée ces jours derniers a disparu.



A l'examen on trouve dans la poitrine des râles sibilants et ronflants, disséminés et à la base gauche un foyer de broncho-pneumonie, souffles et râles fins.

Traitement. Sulfate de quinine, 0 gr. 10. — Acétate d'ammoniaque, 0,30. — Deux bains à 35 degrés par jour.

1er avril. Ponction de la base gauche : Quelques gouttes de sérosité sanguinolente. Les jours suivants les signes de bronchite s'atténuent, la matité disparaît à la base gauche et le 6 avril nous rendons à la famille l'enfant presque totalement guérie. La guérison s'est maintenue.

Pendant son séjour à l'hôpital, l'enfant n'a pas eu une seule quinte de coqueluche.

Obs. IX. — *Coqueluche. Broncho-pneumonie à streptocoque et à cocco-bacille. Abcès intercostaux multiples. Septicémie. Mort. Présence du cocco-bacille orangé et du bacille chromogène vert dans les poumons.*

Le nommé Auguste R..., âgé de 20 mois, est entré le 13 mars 1899 à la crèche Husson.

Sa mère a 29 ans, est journalière. Elle a été internée à l'asile de Villejuif de 14 à 19 ans. Depuis sa sortie jusqu'à 26 ans elle a eu de fréquentes attaques convulsives avec chute dans la rue. Depuis l'âge de 26 ans, les attaques ont disparu.

Le père est mort à Laennec il y a six mois, à l'âge de 53 ans (?).

Ils ont eu trois enfants ; le premier est mort en nourrice à trois mois, le deuxième est mort à 2 ans et demi, le troisième est notre malade.

Auguste R... est né à terme après un accouchement normal. Il pesait six livres 50 grammes à la naissance. Il a été nourri au sein par sa mère jusqu'à 17 mois ; depuis trois mois il prend le biberon. Souvent

sans avoir de diarrhée véritable il a eu des selles fétides et des régurgitations de lait.

Depuis un mois l'enfant a maigri, aussi le renvoie-t-on de la crèche parce qu'il est pris d'une toux quinteuse.

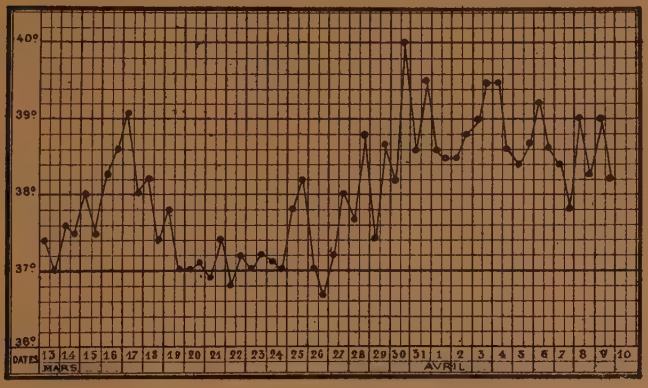
A son entrée nous constatons que cet enfant est peu développé ; il pèse 5 k. 620 grammes et nous sommes frappés par la coloration ictérique de la peau et des conjonctives, les selles sont décolorées, les urines fortement foncées sont riches en pigment biliaire et contiennent de l'urobiline.

Il y a peu de dyspnée apparente.

A l'auscultation, râles de bronchite disséminés dans toute la hauteur de la poitrine.

L'enfant a eu dans la journée 7 quintes de coqueluche.

Mais le 16 mars, le tableau clinique change; aux deux sommets



le murmure vésiculaire disparaît pour faire place à un souffle rude, indiquant l'existence de foyers de broncho-pneumonie. La température atteint 39°,2 le 17 où l'on constate à la base gauche l'existence d'un foyer de congestion pulmonaire. Cependant tout paraît s'atténuer. L'enfant maigrit peu (5 k. 230, le 21), l'ictère disparaît, les foyers des sommets entrent en résolution. Le bromoforme, substitué à la poudre inactive de grindelia, semble diminuer les quintes. Mais le 28 commence une nouvelle élévation thermique. La poitrine se remplit de râles sibilants, la respiration prend par places le timbre

bronchique. L'enfant, qui commençait à augmenter en poids, maigrit, se cachectise et meurt le 9 avril, pesant 4 k.950.

Autopsie. — Elle devait compléter cette histoire clinique. Tout l'intérêt de cet examen réside dans l'étude de l'appareil pulmonaire.

Le *foie* anémié, pâle, présentait à sa surface des taches blanchâtres irrégulières. Sa coupe était également pâle.

La *rate*, grosse, était sensiblement congestionnée.

Les autres viscères abdominaux ne paraissent pas présenter de grosses altérations.

En détachant les insertions costales du grand pectoral droit, le bistouri pénètre dans un espace intercostal (le 4e) et du pus sourd par l'orifice. Cet espace est en effet transformé en une poche purulente qui a contracté des adhérences avec le poumon intact en ce point.

Lorsque les deux poumons et le cœur sont enlevés, on constate que la cavité pleurale ne contient pas de pus, mais il existe des abcès de la paroi thoracique qui bombent vers le poumon, refoulent la plèvre et ont comme point de départ l'espace intercostal.

On trouve ces abcès, à gauche, sur le 10e espace intercostal, près de la gouttière costo-vertébrale; à droite deux volumineux abcès déprimentle sommet du poumon non adhérent.

Mais outre l'abcès décrit plus haut, on trouve en arrière, à 5 centim. de la colonne vertébrale, une saillie grosse comme une noix, et quand on l'incise, il s'écoule un flot de pus épais et verdâtre, et au fond de l'abcès qui part de l'espace intercostal, on trouve la quatrième côte dénudée et brisée.

Le tissu pulmonaire paraît presque sain. Pas de pus dans les bronches, il surnage aisément, mais la coloration inégale et la splénisation des lobules indique qu'il a été au sommet le siège d'une bronchopneumonie.

Les ganglions trachéo-bronchiques sont normaux. Le péricarde est rempli d'une légère quantité de liquide citrin. Le cœur est normal.

Le cerveau ne présente rien à signaler.

Il faut noter l'existence, à la région postérieure du cou-de-pied, d'un abcès, sans point de départ osseux.

Des prises bactériologiques ont été faites.

Elles ont montré l'existence du streptocoque et du cocco-bacille hémophile.

Obs. X

Cette observation se rapporte à un cas de broncho-pneumonie à streptocoque et à cocco-bacille hémophile.

L'enfant présentait en outre une thrombose des sinus. L'observation a été publiée par le Dr Hallé dans le journal de M. Comby (1).

Le cas de la petite Alice L..., en dehors de l'intérêt qui s'attache à ce fait qu'elle a présenté une lésion torpide de la base gauche, nous a montré la présence dans le poumon du cocco-bacille orangé.

Obs. XI.— *Érythème polymorphe. Congestion pulmonaire chronique de la base gauche. Présence du cocco-bacille orangé.*

La nommée Alice L..., âgée de 4 ans et demi, est entrée le 17 avril 1899, salle Parrot, lit nº 14.

Antécédents héréditaires. — Parents bien portants.

La mère a eu cinq enfants :

1º Fille de 9 ans, bien portante.

2º Garçon mort à 29 mois, de méningite.

3º Fille morte à 4 ans et demi, de rougeole.

4º L'enfant en question.

5º Fille de 2 ans, bien portante.

Antécédents personnels. — Née à terme, après un accouchement normal, élevée au sein jusqu'à 19 mois. A eu ses premières dents à 10 mois, a marché à 14 mois.

A 6 mois, congestion pulmonaire.

A 19 mois, rougeole suivie de bronchite capillaire. Depuis, bronchite presque tous les hivers.

Il y a quinze jours, a été prise de fièvre qui a duré quatre jours. Maux de tête, vomissements, diarrhée, inappétence. Elle toussait.

Depuis cinq jours apparaissent des plaques rouges et douloureuses sur les jambes, si douloureuses qu'elles empêchent la marche, tandis que l'état gastrique redevenait meilleur.

(1) *Archives de médecine des enfants*, 1899.

17 avril. Érythème noueux typique à la faceantérieure des jambes avec plaques érythémateuses disséminées aux jambes et à la partie extérieure des avant-bras.

A la face antérieure des cuisses, aux bras et aux avant-bras, surtout dans la zone de l'extension, papules entourées d'une zone inflammatoire et surmontées d'une vésicule avec aspect pseudo-varicelleux. Asymétrie absolue des lésions.

État général : fièvre légère, langue saburrale. Angine érythémateuse.

Thorax.— Bronchite diffuse. Toux assez fréquente. Foyer à la base gauche.

Cœur. — Rien.

Urines. — Pas d'albumine.

Traitement : Pansement à l'eau bouillie froide. Régime lacté.

18 avril. Température 38°,4. Amélioration très notable aux jambes. Il n'y a pas apparition de nouveaux éléments.

Thorax. — Submatité aux deux bases. Râles fins aux deux bases.

Le 19 Température 37°,6 État de la peau très amélioré. Induration antérieure disparue aux jambes.

Poumons. — Zone de submatité à la base gauche. Souffle congestif et râles à la base gauche (1).

Pâleur assez considérable des téguments.

Traitement : enveloppement froid.

Le 20. Guérison à peu près complète des éléments éruptifs. La toux a presque complètement disparu.

Poumons. — Submatité à la base gauche, mêmes signes pulmonaires mais très localisés à la base du poumon gauche.

Le 21. *Poumons.* — Submatité à la base gauche. Respiration rude jusqu'à la partie moyenne du poumon. Souffle à la base gauche. Broncho-égophonie à la base gauche.

Traitement : ventouses scarifiées. Potion.

Le 22. Malade apyrétique mais pâle. La congestion s'étend aux deux poumons. Mêmes signes que la veille à la base gauche.

1er mai. Température 40°. Sur l'amygdale droite la muqueuse est rouge vif.

Le 2. Température 37°. Exsudat blanchâtre sur les cryptes amygdaliennes. Pas d'adénite sous-maxillaire.

Le 3. Examen bactériologique : streptocoques.

Le 9. Mêmes signes pulmonaires. Souffle à la base gauche; râles sous-crépitants dans le poumon gauche et le poumon droit.

(1) Le foyer de la base gauche avait déjà été constaté avant l'apparition de l'érythème polymorphe.

Le 10. L'enfant, pour la première fois, depuis trois semaines s'est levée hier toute la journée, et ce matin, on observe les signes suivants : dans le poumon droit, plus de râles ; dans le poumon gauche, plus de souffle, quelques râles sibilants et crépitants à la base.

Le 13. Température 37°,4. Signes physiques diminuent. Le souffle s'atténue à la base gauche.

Le 17. Mêmes signes un peu atténués.

Le 19. Température 38°.

Le 20. Température 38°,2. Les signes de la congestion pulmonaire se sont de nouveau montrés : souffle, râles crépitants (surtout à la partie moyenne du poumon gauche.

Le 26. Température 38°. Mêmes signes plus étendus peut-être. Broncho-égophonie. Aux sommets, respiration rude. Petits râles très fins.

Le 31. Température 37°. Urines, pas d'albumine.

Poumons. — Mêmes signes, peut-être un peu moins marqués.

2 juin. Le souffle est toujours persistant et s'étend de la région du hile à l'aisselle gauche. Température 38° (veille au soir), 37°,4 (matin).

Le 7. Température 37°,2. Souffle persiste dans la région du hile. Quelques râles fins dans le lobe inférieur du poumon gauche, en arrière. A la percussion du poumon, en arrière, rien.

12 juillet. Rien de nouveau. Toujours le souffle et les râles à la base gauche. État général excellent.

Obs. XII. — *Broncho-pneumonie à cocco-bacille hémophile de Pfeiffer et à pneumocoques, au cours d'un eczéma séborrhéique impétigineux.*

La nommée Louise E..., âgée de 8 mois, est entrée le 1er mars 1899, salle Husson, lit n° 7.

Le père est bien portant.

La mère a 31 ans. Elle a toujours été bien portante ; a fait une fausse couche à 25 ans, et a eu notre malade le 3 juillet 1898. L'accouchement normal s'est fait à la Maternité de l'hôpital Beaujon, les suites ont été simples. A sa naissance, l'enfant pesait 3,500 gram.

Elle fut nourrie au sein, par la mère, pendant seize jours, puis confiée jusqu'à l'âge de 8 mois à une nourrice qui devait la nourrir au sein. L'enfant a beaucoup maigri, et la mère la voyant malade l'a reprise et l'amène à l'hôpital.

A son entrée, on constate que tout le cuir chevelu est recouvert d'une carapace formée par des croûtes écailleuses, sèches, dures, de couleur

de moisissure, présentant l'aspect de l'eczéma impétigineux. Les ganglions rétro-auriculaires sont engagés à droite. Sur la peau de la face, lésions eczémateuses. De même, au niveau des coudes où ces lésions suintent abondamment.

L'enfant n'a pas de dents. Le ventre est très proéminent et souple. Le foie n'est pas gros. La rate est perceptible, dépasse le rebord des fausses côtes. Il y a de la micropolyadénopathie limitée aux aines et un chapelet costal rachitique très net, ainsi qu'une légère incurvation des tibias. Le cœur est normal ; l'examen de la gorge est négatif, ainsi que celui des poumons.

Le traitement est commencé prudemment après quelques jours de repos. On applique des compresses d'eau bouillie, territoire par territoire et on nettoie le lendemain à l'eau boriquée.

Néanmoins, le 24 mars, éclate au sommet gauche un foyer de broncho-pneumonie. Matité, souffle et râles sous-crépitants en arrière. Temp. : 38°,8.

Au bout de quelques jours, au moment où on s'attend à la résolution, se fait une poussée fébrile formidable sans modifications des symptômes. La température monte à 41°,4 et les lésions de la peau, déjà bien améliorées, disparaissent brusquement.

L'état général est très mauvais. Néanmoins tous ces phénomènes s'atténuent, bien que la rate reste grosse.

Le 15 avril, on constate un foyer de broncho-pneumonie au sommet droit, auquel se joignent, le 17, des signes de bronchite intense généralisée et le thermomètre atteint 39°,5.

Le 25, au niveau de la région antérieure du thorax, se fait une éruption pemphigoïde à bulles géantes, contenant un liquide clair et qui laissent une légère ulcération. Temp. : 39°,8.

Le 27, l'impétigo reparaît au niveau des bras. L'état général est très mauvais, les souffles tubaires persistent aux deux sommets.

Au début de mai, nouvelle poussée de véritables phlyctènes au-devant de la poitrine.

Pendant la fin de mai, l'état reste stationnaire, mais le 20 juin, l'enfant atteint 41° et la poitrine se remplit de râles. Dès lors, la température se maintient aux environs de 39°.

L'éruption d'eczéma séborrhéique reparaît, les signes s'amendent aux sommets. Mais le 30 juin, la poitrine se remplit de râles, surtout aux bases, la température monte à 41°,8 et l'enfant succombe le 1er juillet.

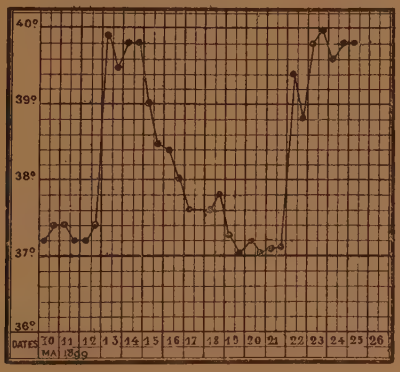
L'autopsie a montré comme seule lésion, de la congestion peu intense des bases, et une splénisation légère des sommets.

Au milieu des observations où nous trouvons le bacille de Pfeiffer, voici la relation d'un cas de broncho-pneumonie rubéolique à streptocoque pur, cas intéressant que nous avons pu étudier grâce à l'amitié de notre collègue Katz.

Obs. XIII (résumée). — *Broncho-pneumonie rubéolique à streptocoque pur.*

Le nommé Charles M..., âgé de 4 ans, entre à la salle Blache, le 10 mai 1899, pour des phénomènes de toux qui durent depuis quatre jours. Ses antécédents héréditaires n'ont aucun intérêt, ses antécédents personnels nous apprennent qu'il est né à terme. Il est vacciné.

Le malade est laissé en observation, mais des phénomènes de catarrhe oculo-nasal apparaissent, et le 13, l'enfant passe à la rougeole,



salle Guersant, lit n° 8. L'éruption, apparue le 13, s'efface le 15 et l'apyrexie revient. Mais le 21, l'enfant est anxieux, dyspnéique ; le 22 éclate à la base droite un foyer de broncho-pneumonie. Temp. : 39°,4. Resp. : 40. Le 23, apparition d'un deuxième foyer à l'aisselle gauche.

Malgré les bains froids et les stimulants, l'enfant se cyanose, des bains synapisés n'empêchent pas ses extrémités de se refroidir. Il meurt le 25 mai à 4 heures du matin.

L'autopsie, pratiquée le 26 mai, a montré les foyers de broncho-pneumonie diagnostiqués pendant la vie (1).

Obs. XIV. — *Broncho-pneumonie à diplostreptocoque (Entérocoque) et cocco-bacille hémophile.*

Le nommé Georges C .., âgé de 14 mois, entre le 5 juin 1899, salle Bouchut, lit nº 13.

Antécédents héréditaires. — Père bien portant. Mère bien portante.

Ils ont eu deux enfants : le premier est mort aux Enfants-Malades à 11 mois et demi. Le deuxième est notre petit malade.

Bonne grossesse et accouchement normal. L'enfant est nourri au biberon avec du lait bouilli, puis du lait maternisé. L'enfant prenait peu à la fois et on lui donnait chaque fois qu'il pleurait.

Première dent à un an.

Ne marche pas.

L'enfant a toujours toussé, il a une bronchite depuis un an.

Depuis le 25 mai, l'enfant toussait davantage. On lui mit des cataplasmes sinapisés, bottes d'ouate. Il allait bien à la selle, dormait bien, mais poussait quelques gémissements. Il lui survenait des plaques rouges sur le corps qui sont disparues assez rapidement.

L'enfant a vomi sous l'action d'un vomitif.

La mère amène l'enfant parce qu'il a des convulsions et de la diarrhée.

Examen, le 6 juin. — Dyspnée intense. Tirage latéral. Pas de modifications de sonorité à la percussion ni en avant ni en arrière. Gros râles de bronchite dans toute la poitrine, râles à bulles plus fines à la base gauche.

Convulsions au moment où l'enfant entre le 5 juin à l'hôpital. Nouvelles convulsions à 3 heures. Pas de strabisme. Un peu de raideur de la nuque. Toux quinteuse. Pas de diarrhée. Température, 5 juin au soir, 38°,2, le 6 juin au matin 39°,4.

Traitement : cataplasme sinapisé.

Le 7. L'enfant a eu une attaque de convulsion hier au soir, lavement au chloral et bromure.

(1) Pour la broncho-pneumonie rubéolique, lire :

Méry et Boulloche. *Revue des maladies de l'enfance*, 1891, p. 154.

Frænkel. Thèse Paris, 1898.

Bard. Nature et prophylaxie de la broncho-pneumonie rubéolique. *Lyon médical*, janvier 1889.

Gautier. *Broncho-pneumonie rubéolique*. Thèse Lyon, 1888.

Nuit plus calme, pas de convulsions depuis. Dyspnée moins marquée.

A l'auscultation, foyer de râles humides à bulles moyennes à la base droite avec souffle; foyer de râles crépitants avec souffle à la partie moyenne du poumon gauche.

Toux quinteuse. Dyspnée. Cyanose.

Le 9. Enfant mort en convulsions.

Autopsie. — Œdème de la pie-mère. Congestion des parties postérieures. Pâleur des lobes frontaux. Pas de granulations tuberculeuses.

A l'ouverture du thorax : un peu de liquide citrin dans le péricarde.

En enlevant les poumons, on trouve à la base du poumon droit une fausse membrane sans épanchement.

A gauche, en arrière, quelques fausses membranes fibrineuses au niveau de la gouttière costo-vertébrale.

Emphysème de la languette pulmonaire antérieure au niveau du lobe supérieur.

Blocs de broncho-pneumonie dans le lobe supérieur à l'état de splénisation et dans le lobe inférieur.

Pas de traces de tuberculose dans les ganglions du médiastin.

Le poumon droit présente de l'hépatisation rouge à la partie moyenne et hépatisation grise à la base

Obs. XV. — *Broncho-pneumonie à diplostreptocoque (Entérocoque) et à cocco-bacille hémophile.*

Le nommé Gaston H..., âgé de 11 mois, entre le 12 juin 1899, crèche Husson, n° 4.

Le père, 31 ans, a eu les fièvres intermittentes.

La mère, 26 ans, n'a pas d'antécédents pathologiques.

Ils ont eu trois enfants.

Premier accouchement en 1895, à terme normal, l'enfant est vivant, a actuellement 4 ans et n'a jamais été malade.

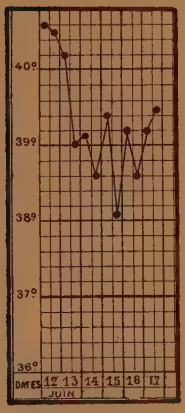
Deuxième accouchement en 1897, à terme normal, enfant vivant, a actuellement 2 ans. A eu une pneumonie il y a trois mois.

Troisième accouchement, 1er juillet 1898, à terme normal. C'est notre malade.

L'enfant a actuellement 11 mois, il a été nourri au sein par sa mère, pendant trois mois, puis elle lui a donné le biberon *irrégulièrement;* l'enfant s'élevait bien et n'avait pas eu de troubles gastro-intestinaux.

Il y a huit jours, l'enfant toussait, avait de la gêne respiratoire et

un peu de fièvre. On lui a appliqué cataplasmes sinapisés et enveloppement mouillé ; l'enfant a continué à tousser, la fièvre a persisté.



A l'entrée, on constate de la matité au sommet droit dans l'aisselle et sous la clavicule droite.

Auscultation en arrière, souffle dans la fosse sous-épineuse droite et dans l'aisselle.

A la base droite, râles sous-crépitants en arrière.

En avant, rien en haut, quelques râles sous-crépitants en bas.

A gauche, foyer de râles sous-crépitants en arrière.

Mardi matin. Persistance des signes en arrière. En outre, en avant, râles sous-crépitants dans tout le poumon droit.

Mercredi matin. Râles sous crépitants dans toute la poitrine, sauf le poumon gauche en avant.

Jeudi, 15 juin. La sonorité revient dans le poumon gauche en arrière, et un peu dans le poumon droit en avant. Dyspnée moindre. Pas de renversement du type respiratoire, mais tirage intercostal.

Malgré les enveloppements froids, la mort survient le samedi 17 juin à 7 heures.

L'autopsie montre une broncho-pneumonie occupant tout le poumon droit et une congestion pulmonaire de la base gauche.

Obs. XVI. — *Broncho-pneumonie à (diplostreptocoque) Entérocoque et à cocco-bacille hémophile.*

Le nommé Ernest T..., âgé de 23 mois, est entré le 19 juin 1898, crèche Husson, n° 4.

Antécédents héréditaires. — Le père a 26 ans, il est bien portant.

La mère a 28 ans, elle est bien portante.

Ils ont eu deux enfants : une petite fille qui a eu la rougeole et la coqueluche il y a trois semaines ; un deuxième enfant de 23 mois qui est notre malade. Il a eu la rougeole il y a une dizaine de jours. (La sœur venait de terminer son éruption.) Il toussait un peu avant sa rougeole, mais depuis lundi la toux a été plus fréquente. La gêne

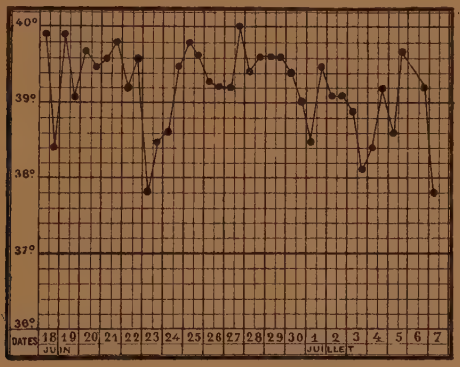
respiratoire est survenue. Depuis huit jours on lui a appliqué des cataplasmes sinapisés.

Actuellement la gêne respiratoire est plus marquée, la cyanose est survenue.

Mardi matin. En arrière, gros souffle au sommet droit. Gros souffle à la base gauche. Râles sous-crépitants partout ailleurs.

Ganglions sous les aisselles et aux aines.

Foie normal à la palpation. Rate sensible à la palpation.



Jeudi. En arrière du haut en bas, râles sous-crépitants prédominant à l'inspiration.

En avant, râles sous-crépitants et on entend un peu le murmure vésiculaire. Respiration 80.

29 juin. Très peu de signes d'auscultation. Foyer à la base gauche. Bronchite diffuse. Pus dans la gorge après la toux.

4 juillet. Nouveau foyer de la partie moyenne du poumon droit. Râles fins. Cyanose. Un peu de tirage sous-sternal.

Le 5. Cyanose. Tirage sus et sous-sternal, intercostal. Les lèvres sont bleues. Téguments violacés. Foyer à l'aisselle droite, quelques râles fins à la base gauche. Mauvais état général.

Le 7. Foyer à l'aisselle droite. Râles fins à la base gauche. Cyanose. Mort.

Le traitement a été le traitement classique, bains chauds, cataplasmes sinapisés, enveloppements du thorax, potions stimulantes.

Autopsie. — Tout le tissu pulmonaire présente l'aspect d'une broncho-pneumonie en voie de résolution ; cependant toute la base droite est criblée de véritables abcès pulmonaires gros comme une noisette, situés au milieu d'un tissu franchement splénisé.

LA BRONCHO-PNEUMONIE INTESTINALE (1)

L'histoire de la broncho-pneumonie intestinale date de la communication de Sevestre à la *Société médicale des hôpitaux* le 14 janvier 1887.

a) Mémoire de Sevestre. — Rapportons les points essentiels de sa communication.

Après avoir constaté que certains enfants ont d'abord des phénomènes de diarrhée et, plus tard, des accidents broncho-pulmonaires, Sevestre ajoute :

« Les choses se présentaient en général de la façon suivante : un enfant de 1 à 2 ans était pris de diarrhée et dès le début cette diarrhée présentait une intensité assez marquée. Les selles fréquentes, au nombre de 6, 8, 10 par jour, étaient abondantes, formées par des aliments mal digérés, des grumeaux de lait et par des matières très liquides, jaunes, et surtout remarquables par leur fétidité.

Parfois aussi, mais plus rarement, il y avait quelques vomissements. Le ventre était généralement un peu ballonné, distendu par les gaz, surtout dans l'hypochondre gauche sur le trajet du gros intestin ; mais dans d'autres cas, il était normal ou affaissé ; il n'y avait pas de fièvre ou, du moins, si le pouls était un peu augmenté de fréquence, la température était normale. Puis au bout de quelques jours, la fièvre paraissait et en même temps le petit malade se mettait à tousser. Dans certains cas, les enfants nous arrivaient ayant tout à la fois de la diarrhée et une toux plus ou moins marquée ; mais, en général, lorsqu'ils étaient observés dès le début, on constatait que la diarrhée existait

(1) Macé et Simon. Diarrhée infectieuse chez les enfants. *Revue générale de Clinique et Thérapeutique*, déc. 1891.

d'abord seule et que la fièvre et les phénomènes pulmonaires ne survenaient que plus tard, 2, 3, 4, 5, 6 jours après l'apparition de la diarrhée.

La toux généralement sèche était, d'ailleurs, plus ou moins intense : tantôt légère et rare, elle était d'autres fois très fréquente et, dans certains cas, donnait lieu à des vomissements. La dyspnée était généralement modérée, ou du moins n'avait pas l'intensité qu'on observe habituellement dans la broncho-pneumonie des enfants. Le nombre des respirations était le plus souvent de 30 à 40 et ne dépassait guère ce chiffre.

Il n'y a guère que 2 cas où on ait observé avec une dyspnée plus intense, une asphyxie notable.

A l'auscultation on trouvait, dans quelques cas seulement, des râles sibilants et sous-crépitants occupant surtout les bases des poumons. Le plus souvent, au bout de deux ou trois jours, on constatait de plus soit à la base, soit plutôt dans les régions axillaires, des foyers de râles crépitants, ou bien un souffle plus ou moins marqué ; le souffle était pourtant ordinairement peu intense et ne se percevait guère qu'à l'expiration. En général, d'ailleurs, les signes d'auscultation étaient assez variables d'un jour à l'autre ; les souffles et les râles sous-crépitants se déplaçaient et de l'aisselle passaient à la région antérieure, ou bien après avoir existé à gauche se montraient surtout à droite. Il semblait qu'il n'y eût pas là une broncho-pneumonie avec hépatisation, mais plutôt des bouffées de congestion plus ou moins intense.

La température oscillait alors autour de 39 ou de 40 degrés avec des variations de quelques dixièmes, parfois d'un degré, le maximum existant généralement le soir, plus rarement le matin. Le pouls atteignait une fréquence plus ou moins grande, 120, 140, 160 pulsations. Quelquefois même, dans les derniers jours, il était à peu près incomptable.

La marche de la maladie n'offrait rien de particulier. »

Sevestre cependant a souvent observé la mort dans le collap-

sus, ou avec phénomènes typhiques, sécheresse de la langue, agitation, délire et abattement très marqué.

Voici les conclusions de cet auteur :

« 1° Chez les enfants d'un à deux ans (et probablement aussi à d'autres âges) soumis à une alimentation vicieuse, il peut survenir une décomposition des matières intestinales de laquelle résultent une diarrhée fétide et une entérite infectieuse.

2° Consécutivement il peut y avoir une infection générale et particulièrement des accidents de congestion pulmonaire et de broncho-pneumonie.

3° Les agents de désinfection intestinale, et spécialement le calomel et la naphtaline, sont les meilleurs moyens d'enrayer la diarrhée et de prévenir les accidents pulmonaires. »

C'est ainsi que naquit la broncho-pneumonie intestinale. Une constatation clinique, la coïncidence d'accidents intestinaux et pulmonaires lui donna naissance, et l'auteur, frappé de la concordance des faits, eut cette impression clinique qu'il s'agissait en somme de localisations différentes d'une même maladie.

C'est cette idée qui va dominer les auteurs suivants qui vont, dans une deuxième phase de la question, chercher à vérifier bactériologiquement le rapport entre les infections diarrhéique et broncho-pulmonaire.

b) Travaux de Marfan, Lesage, Thiercelin. — Mais bientôt l'origine inhalatoire de l'affection sera posée par Marfan et Lesage.

Cette deuxième phase est marquée par les travaux de Marfan et Nanu, Marfan et Marot, de Lesage et Thiercelin.

Marfan dans la *Revue des maladies de l'enfance* (1892-93-94), Lesage à la *Société médicale des hôpitaux* (1892) établissent la théorie bactérienne de la broncho-pneumonie intestinale à bactérium coli.

Les recherches de Marfan font l'objet de plusieurs articles. Dans la *Revue des Maladies de l'enfance* de 1892, il publie avec Nanu, des « Recherches bactériologiques sur les cadavres des nouveau-nés et d'enfants du premier âge » pour démontrer la

valeur des prises microbiennes faites sur le cadavre, et ce fait très important « que le bacillus coli ne se trouve dans les divers organes que lorsqu'on examine le cadavre d'un sujet qui a succombé à une infection intestinale.

Il conclut en disant : « On doit donc admettre que les recherches bactériologiques pratiquées sur les organes des cadavres, ouverts dans les délais légaux, sont, au moins pendant l'hiver, parfaitement légitimes, et on peut accorder aux résultats obtenus une réelle valeur. »

Dans un travail suivant, Marfan établit l'existence de la broncho-pneumonie intestinale en démontrant la présence du bactérium coli dans les foyers pulmonaires. Il se sert « d'une technique aussi simple que possible », ensemence sur gélose simple le liquide péricardique, le sang du cœur, le suc des ganglions mésentériques et les foyers broncho-pulmonaires. Il publie ainsi dans la *Revue des maladies de l'enfance*, 1893, p. 348, une série d'observations dont neuf comportent l'existence de broncho-pneumonies intestinales. « Sur neuf cas de broncho-pneumonies à noyaux isolés, trois n'ont pu être examinées, une fois l'ensemencement d'un noyau broncho-pulmonaire n'a pas fourni de culture. Dans les cinq cas qui restent, nous avons ensemencé le suc des noyaux broncho-pulmoniques ou le pus de bronche intranodulaire ; une fois nous en avons obtenu le bactérium coli pur, deux fois le bactérium coli associé à une espèce indéterminée, une fois le streptocoque pur, une fois le streptocoque associé à une espèce indéterminée. » Et plus loin : « Nous avons rencontré deux fois la broncho-pneumonie pseudo-lobaire ; un seul de ces cas a été examiné ; le bactérium coli a l'état de pureté a été isolé dans le suc de la masse hépatisée. »

Marfan ajoute donc à la théorie le fait intéressant de la présence du bactérium coli dans les foyers pulmonaires, mais il *n'admet pas l'infection par voie sanguine ou lymphatique et, pour lui, l'existence de nodules broncho-pulmonaires entourant une bronchiole centrale pleine de pus, révèle une infection par inhalation*, et si la broncho-pneumonie intestinale peut être à

bactérium coli [étant donnée la présence du bactérium coli dans l'air, étant donnée sa présence dans la bouche de l'enfant, d'où pourra naître une broncho-pneumonie descendante], elle est, néanmoins, d'origine inhalatoire.

De son coté, Lesage constitue également une théorie à bactérium coli de la broncho-pneumonie intestinale. On sait avec quelle autorité cet auteur a étudié les diarrhées infantiles et quelle attention il faut prêter à ses travaux.

Voici les conclusions de cet auteur :

« L'entérite infectieuse des enfants relève de la présence dans l'intestin du bactérium coli virulent. On trouve tous les passages entre les diarrhées simples banales et les diarrhées avec infection.

« Ce microbe virulent envahit l'organisme après la mort, même en hiver, grâce à son augmentation de virulence.

« On le trouve dans tous les organes. Cependant, dans quelques cas, l'envahissement se fait durant la vie et le bactérium coli virulent, franchissant alors la barrière intestinale, peut produire des lésions soit pulmonaires, soit méningées, étudiées par M. Sevestre, et de l'augmentation de volume de la rate. On trouve dans ces localisations secondaires le bactérium coli ayant ou non des propriétés pyogènes ; les complications dans le cours des entérites ressortissent donc au microbe venu de l'intestin et virulent. »

Ainsi si le bactérium coli se trouve au niveau du foyer pulmonaire, il se trouve aussi dans tous les organes, et Lesage formule donc la *théorie septicémique* de la broncho-pneumonie intestinale.

Tout en rappelant que Gilbert et Girode ont trouvé le bacille d'Escherich dans le suc pulmonaire deux jours avant la mort, que Widal et Chantemesse ont trouvé dans les broncho-pneumonies un bacille lui ressemblant, Sevestre n'ose pas être aussi décisif et tout en affirmant le rôle du bactérium coli, émet l'hypothèse qu'il est associé aux germes ordinaires

de la broncho-pneumonie, pneumocoques, staphylocoques et streptocoques.

c) Thèse de Renard. — En effet, les travaux de Gastou et la thèse de Renard vont modifier entièrement la question en nous montrant dans une troisième phase qu'à côte du bactérium coli envahissant l'organisme, on trouve le plus souvent dans le foyer pulmonaire les microbes ordinaires des broncho-pneumonies et que les cas purs à bactérium coli sont très rares.

Le rôle du bactérium-coli nous apparaîtra ainsi dans la majorité des cas d'une façon bien différente de la conception première. Dans quelques cas il faudra admettre une invasion agonique due à des ulcérations intestinales (Marfan) ou à l'exaltation de la virulence (Lesage) ; dans d'autres cas, une septicémie à bactérium coli qui de ce fait existera au niveau du poumon, comme dans tout autre point de l'organisme.

Mais la broncho-pneumonie restera due à l'infection secondaire par les microbes ordinaires, infection se faisant par les voies respiratoires.

Du reste dans le *Traité des maladies de l'enfance*, Lesage déclare que lorsqu'il y a une véritable lésion pulmonaire, on trouve le pneumocoque ou le streptocoque. On trouve le coli pur dans les congestions passagères pour lesquelles une origine toxique pure (Sevestre), admise par quelques-uns, restreint encore le rôle de la bactérie d'Escherich.

d) Conclusion personnelle. — Peut-être pourtant ne faut-il pas exclure totalement le bactérium coli, et comme nous-même, avec Achalme, avons montré qu'un diplocoque banal pouvait causer des broncho-pneumonies, comme à la suite des travaux de Claisse et des leçons de Marfan, nous considérons comme évident que la broncho-pneumonie est une infection descendante, on peut admettre que des enfants contractent une broncho-pneumonie purement à bactérium coli, non par passage du microbe de l'intestin dans le poumon (1), mais par inhalation

(1) Ce qui ne donnerait, certes, pas de nodule péribronchique.

d'air de la salle chargé dans ce cas de bactérium coli, comme Lesage l'a démontré.

Thiercelin a de son côté rapporté dans sa thèse d'intéressantes observations de broncho-pneumonies intestinales à bactérium coli.

Nous voulons simplement rapporter ici l'histoire d'une broncho-pneumonie intestinale à pneumocoques que nous avons étudiée salle Husson et qui constitue notre observation XVII.

Il s'agit d'un enfant de 22 mois, entré à la crèche pour diarrhée, au mois d'août.

A l'examen, je trouvai dans la poitrine quelques râles de bronchite et un foyer de matité avec souffle au sommet droit.

La ponction permit d'obtenir une culture pure de pneumocoque, et l'enfant a guéri d'abord de sa broncho-pneumonie, puis quelques jours après de ses accidents intestinaux.

Comme conclusion, nous croyons utile de répéter qu'il serait exagéré d'éliminer le bactérium coli de la liste longue des microbes donnant des broncho-pneumonies.

Avec notre maître, Marfan, nous admettons, étant donnée la variabilité des microbes des broncho-pneumonies, que cette maladie ne saurait reconnaître de microbe spécifique : elle est la conséquence d'une infection descendante des voies aériennes. Tout microbe pathogène ordinaire, ou accidentellement pathogène, peut donc envahir le poumon et causer cette affection. Le bactérium coli donnera donc des broncho-pneumonies, mais elles ne seront, nous le répétons, que cliniquement intestinales et étiologiquement inhalatoires.

Voici notre observation :

Obs. XVII. — *Diarrhée. Broncho-pneumonie intestinale à pneumocoque pur. Guérison.*

Jeanne M..., âgée de 22 mois, née à terme, après un accouchement normal, a été nourrie au sein jusqu'à 18 mois, a eu sa première dent à 7 mois.

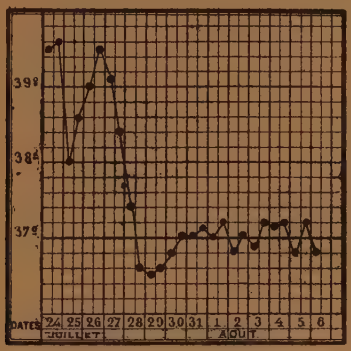
Elle a déjà eu la rougeole et la coqueluche.

Elle entre à l'hôpital parce que depuis quatre à cinq jours, elle a de la diarrhée et elle tousse.

L'examen nous montre un foyer de broncho-pneumonie du sommet droit.

Traitement : bains à 30°.

Sous l'influence de l'acide lactique et d'une diète hydrique, la



diarrhée s'amende, mais trois jours après la défervescence, elle réapparaît pour céder facilement aux lavages de l'intestin et à une simple potion au bismuth. Cette deuxième poussée diarrhéique nous montre que l'affection pulmonaire était une complication de la maladie et non pas la maladie essentielle.

Le rôle pathogène du cocco-bacille hémophile, en dehors de toute épidémie de grippe, est démontré par l'observation suivante ; en même temps, nous constatons la bénignité d'ailleurs inconstante des infections à cocco-bacille de Pfeiffer.

Obs. XVIII. — *Broncho-pneumonie à cocco-bacille hémophile de Pfeiffer pur. Guérison.*

La nommée Fernande L..., âgée de 19 mois, est entrée le 11 septembre 1899, salle Parrot, lit n° 14, pour broncho-pneumonie.

Antécédents héréditaires. — Mère bien portante. N'a eu que cette petite fille.

Père, mécanicien, sujet aux angines.

Antécédents personnels. — Petite fille âgée de 19 mois, née à terme après une grossesse et un accouchement normaux.

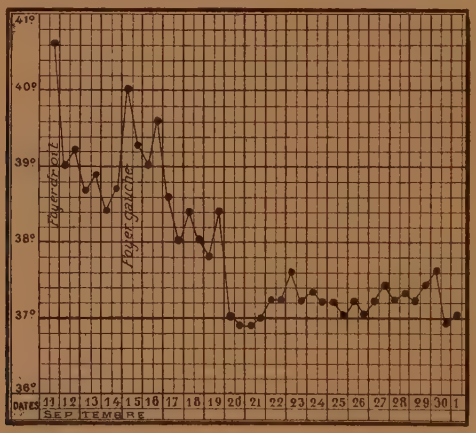
Pesait 3,750 gram. en naissant.

Deux dents à 4 mois, a marché à 16 mois.

Nourrie au biberon jusqu'à 12 mois chez la mère. Mise en garde à un an, elle buvait et mangeait n'importe quoi (vin, café).

A 7 mois, coqueluche et diarrhée infantile.

Il y a un mois, maux de tête, vomissements, toux intense, perte



d'appétit, de la marche, sommeil continuel, fièvre intense, le soir surtout.

Consultation à l'hôpital : potion, cataplasmes sinapisés.

Depuis, un peu de mieux, surtout le matin.

Comme, en somme, l'enfant dépérissait, la mère l'a ramenée à l'hôpital.

12 septembre. Température 40°,6 la veille, est tombée à 39°.

Examen du poumon. — A droite, râles crépitants et sous-crépitants. Souffle. Percussion. Matité absolue.

Diagnostic : Broncho-pneumonie.

Traitement. Cataplasmes et bains sinapisés.

Les 13 et 14. Température entre 38°,5 et 39°. Mêmes signes, même traitement.

Une ponction exploratrice faite à la base gauche n'a rien donné.

Le 15. Température : 40°. Dyspnée. Toux légère continuelle.

Examen du poumon. — A droite, en arrière, à la base : percussion, matité absolue ; dans le reste du poumon, matité.

Auscultation. Bouffées de râles fins, souffle diminué.

A gauche, 2e foyer : en arrière, percussion, matité dans le poumon. Auscultation, respiration soufflante. Pas de râles.

Diagnostic : Broncho-pneumonie en résolution à droite.

Pleurésie (?) en formation, à gauche.

Le 17. Température 38°.

Ponction à droite, en arrière, n'a rien donné.

Le 19. Température 37°,8.

Examen du poumon. — Percussion, en arrière, à gauche, matité.

Auscultation en arrière, à gauche. Râles fins. Souffle dans la zone médiane. En arrière, à droite, on trouve quelques gros râles.

En avant, à gauche, skodisme sous la clavicule.

Le 21. Température 37°.

Examen du poumon. — En arrière, à droite, percussion normale.

Auscultation : râles fins.

En arrière à gauche. Percussion : matité. Auscultation : gros râles de retour.

État général bon.

Le 22. Température 37°,2.

État général bon.

A la base gauche, matité sans souffle, avec râles gros muqueux à bulles moyennes.

A la base droite, râles sous-crépitants.

Skodisme sous la clavicule gauche.

Le 26. Température 37°.

Apyrexie depuis sept jours. État général bon.

Examen du poumon. — Percussion : à droite, à la base, sonorité. A gauche, submatité.

Auscultation : résonance de la toux et de la voix.

Respiration un peu soufflante.

Léger chevrotement.

Guérison progressive.

Le 30. La guérison s'est maintenue.

La bénignité des infections par le bacille de Pfeiffer pur est du reste relative. Voici un cas de bronchite capillaire due à ce microbe et qui s'est terminée par la mort. Ce cas est intéressant pour ceux qui admettent avec mon maître Marfan que la bronchite capillaire est d'origine grippale, quand elle n'est pas consécutive à la rougeole ou à la coqueluche. Il est également à rapprocher du cas que Meunier a publié à la *Société de Bio-*

logie, 6 janvier 1900, ou la mort survint malgré la présence du seul coccobacille de Pfeiffer.

Voici notre observation :

Obs. XIX. — *Bronchite capillaire à bacille pur de Pfeiffer. Mort.*

André R..., âgé de 14 mois, entre le 18 décembre 1899 à la crèche Husson, pour toux et dyspnée.

Son père a 24 ans, est alcoolique.

Sa mère a 26 ans, tousse beaucoup, a craché du sang. Deux accouchements normaux. Le premier enfant est mort de la rougeole à l'âge de 27 mois.

L'enfant a éte nourri au biberon avec du lait de vache bouilli, d'abord un litre par jour, puis deux litres après le sixième mois. Le lait était coupé d'un peu d'eau. Malgré ce régime, l'enfant avait des selles régulières et ne vomissait pas.

L'enfant était en garde chez sa tante qui l'a rendu à sa mère il y a quinze jours, parce que l'enfant commençait à tousser. La fièvre s'est installée ; l'enfant s'est mis à vomir ; et on lui a administré du sirop d'ipéca, puis de l'huile de ricin.

Malgré des cataplasmes sinapisés qui furent appliqués, la dyspnée devient telle que l'enfant ne pouvait prendre son lait que par gorgées.

A son entrée, on constate une dyspnée considérable. Dans la poitrine, pluie de râles sibilants et ronflants, et muqueux à bulles moyennes.

Signes de rachitisme. T. 38°, 8.

Bain sinapisé. Inhalation d'oxygène. Piqûre d'huile camphrée.

Bain chaud toutes les trois heures.

L'enfant meurt le lendemain matin.

Autopsie.— *Poumons.*— Emphysème considérable du lobe supérieur du poumon gauche, du lobe supérieur et du lobe moyen du poumon droit. Le lobe inférieur des deux poumons est très congestionné, peu de pus dans les bronchioles qui sont remplies de sérosité louche, pas de nodule de broncho-pneumonie.

Aucune partie du poumon ne tombe au fond de l'eau.

Ganglions trachéo-bronchiques, rouges, tuméfiés sans tuberculose.

Foie. — Un peu congestionné.
Rate. — Petite, légèrement scléreuse.
Reins. — Légèrement congestionnés.
Cœur et *vaisseaux*, et *système nerveux*, normaux.

La mise en culture du poumon a montré l'existence d'une infection à cocco-bacille de Pfeiffer. Sur les coupes histologiques, on retrouvait l'aspect classique de la bronchite capillaire, avec des bronches légèrement dilatées.

L'observation XX est l'observation d'un enfant qui mourut dans le service, d'une broncho-pneumonie à staphylocoque doré et à cocco-bacille hémophile, à la suite d'une méningite cérébro-spinale à diplocoque de Weichselbaum. Ce cas sera publié dans la thèse de notre ami, le Dr Canuet. Il nous a permis de constater que l'agar-sang tel que nous le préparons est un milieu de choix pour le diplocoque de Weichselbaum.

Nous retrouvons dans notre vingt et unième observation la triple association streptocoque, pneumocoque et cocco-bacille hémophile de Pfeiffer, déjà constatée. Cependant il faut noter que les cultures faites avec le sang du cœur, contrairement aux résultats précédents, sont restées stériles.

Obs. XXI. — *Broncho-pneumonie à streptocoque, pneumocoque et cocco-bacille hémophile de Pfeiffer. Mort.*

La nommée Madeleine M..., âgée de 12 mois, est entrée le 12 novembre 1899, salle Husson, lit n° 2, pour des accidents de toux et de dyspnée.

Son père est mort de tuberculose pulmonaire en juillet 1898. Sa mère a 29 ans et demi; elle tousse depuis l'accouchement et prend des pilules de créosote. Elle a eu deux enfants, et fit deux fausses couches de six semaines.

L'aîné de ses enfants a 6 ans et est bien portant, l'autre est notre malade.

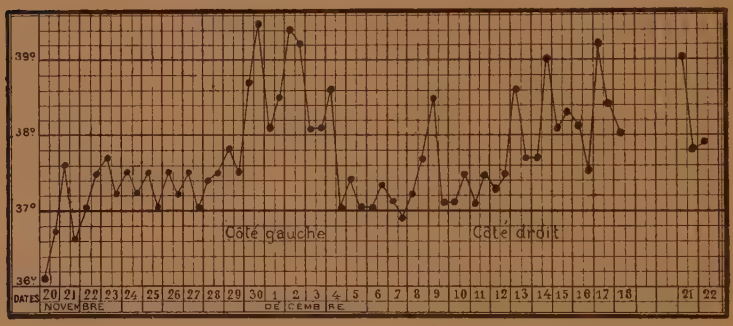
Nourrie au sein par sa mère pendant quatre mois, l'enfant a été ensuite mise en nourrice à la campagne. Elle y reste trois mois, puis la mère reprend son enfant avec elle et lui donne un litre de lait bouilli par jour, le lait était coupé d'eau; la nuit, l'enfant ne prenait rien.

Il y a deux mois que l'enfant va à la Crèche. Depuis un mois, elle aurait eu de la diarrhée; la toux aurait suivi quelques jours après.

Actuellement l'enfant tousse et c'est pour les phénomènes pulmonaires qu'il nous est conduit.

A l'entrée, on constate au sommet gauche, en arrière de la submatité, un souffle à timbre pleurétique, et, sous la clavicule gauche, du skodisme.

24 novembre. Muco-pus au fond du pharynx. Souffle et respiration



bronchique à la partie supérieure et moyenne du poumon gauche, avec quelques râles muqueux à bulles fines.

Le 27. Abolition du murmure vésiculaire à la base gauche. Râles fins à la partie moyenne du poumon.

Le 30. Une ponction exploratrice faite à la base du poumon reste blanche; elle sert aux ensemencements.

1er décembre. Râles fins au sommet gauche, souffle tubaire à la partie moyenne du poumon en arrière. Skodisme sous la clavicule en avant.

Le 4. Un peu d'albumine dans les urines.

Le 9. Otite moyenne gauche.

Le 13. Amélioration des signes du côté gauche. A droite, souffle et râles fins à la base. Aux rayons X, obscurité de toute la partie inférieure du poumon droit et de la région du médiastin.

Le 14. L'état général devient mauvais; le facies est pâle terreux, la peau est flasque et flétrie.

Le 18. Aggravation des symptômes à droite. Râles muqueux à bulles fines de haut en bas.

Le 20. Signes de ramollissement du sommet droit.

Le 22. Mort à 3 heures de l'après-midi.

Le traitement avait consisté dans le bain chaud systématiquement donné toutes les trois heures, sinapisé quand il y avait lieu, les enveloppements froids du thorax, les injections stimulatrices d'huile camphrée à 1/10.

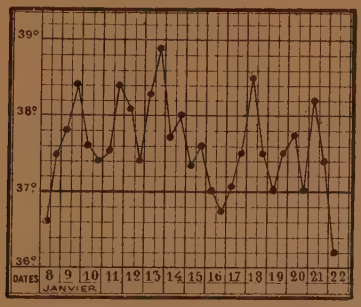
Autopsie. — *Poumons.* Broncho-pneumonie suppurée avec lésions très avancées à la base, lésions cavitaires au sommet par présence de grandes vacuoles jaunes suppurées. Au microscope le tissu pulmonaire est presque totalement détruit.

Reins et *foie.* — Très pâles.

Obs. XXII. — *Choléra infantile. Broncho-pneumonie terminale à pneumocoque et à cocco-bacille hémophile. — Autopsie.*

Le nommé André C..., âgé de 4 mois et demi, est entré le 8 janvier 1900 à la crèche Husson, lit n° 4, pour des accidents de choléra infantile.

Son père a 25 ans, est bien portant. Sa mère a 26 ans, elle est bien portante. Ils ont eu 4 enfants, dont les trois premiers sont morts, le premier à neuf mois, de cholérine, le deuxième à cinq mois, de cho-



lérine aussi, le troisième à huit mois, de broncho-pneumonie. Il n'y a pas eu de fausse couche.

L'enfant est né à terme après une grossesse et un accouchement normaux. La mère l'a nourri au sein pendant deux mois, puis l'a mis à la crèche où il est resté bien portant jusqu'au 23 décembre. Il a eu à ce moment une bronchite avec des vomissements et une fièvre assez intense 39°.

Du 23 décembre au 30, l'enfant reste à la grande crèche. La mère le reprend le 1er janvier, mais les vomissements persistent et le 5 la diarrhée reparaît.

Le 8, l'enfant, qui présente l'aspect typique du choléra infantile, entre à la salle Husson.

Il est immédiatement mis dans un bain sinapisé, et on lui fait une injection de 10 c.c. de sérum artificiel. En même temps on institue le traitement par la diète hydrique.

Les jours suivants l'état général s'améliore, la diarrhée s'atténue, les troubles digestifs s'améliorent, et l'enfant paraît nettement entrer dans la voie de guérison. On constate alors les stigmates du rachitisme, crânio-tabes, nodosités costales, etc.

Mais le 16 janvier, l'enfant se met à tousser et des râles muqueux à bulles fines apparaissent à la base gauche.

Le 17, la base droite fait entendre également des râles humides.

Le 19, l'état général devient mauvais, la peau reste plissée ; l'enfant se met à vomir.

Le 20 et le 21, les râles se multiplient dans la poitrine et l'enfant meurt le 22, à 8 heures et demie du matin.

Autopsie. — *Foie.* — Très pâle à la surface et à la coupe.

Rate. — Volumineuse et congestionnée.

Reins. — Pâles. Sable et petits calculs dans le rein droit.

Poumons. — Congestion très intense des poumons. Petites nodules de broncho-pneumonie aux bases, avec pus dans les bronchioles. Tube digestif, paraît normal.

L'évolution des nourrissons vers la mort paraît se faire en quatre phases: d'abord le nourrisson cesse de se développer, d'augmenter de poids sans que son état général s'altère ; c'est l'atrophie sans cachexie de Marfan, période de troubles digestifs légers ; puis vient l'atrophie avec cachexie, période où de temps en temps surviennent des accidents légers intestinaux ou pulmonaires ; dès ce moment la situation devient sérieuse ; elle est grave lorsque surviennent les poussées subintrantes de diarrhée, ou un accident intestinal grave, choléra infantile, diarrhée verte rebelle (3e phase). Cependant, tout s'améliore quelquefois et l'enfant paraît devoir guérir ; mais il ne guérira que s'il ne survient pas de complications pulmonaires. Dans ce cas c'est la 4e phase, phase ultime : le nourrisson, malade par le tube digestif, succombera par le poumon ; la broncho-pneu-

monie aiguë jouera chez le nourrisson le rôle de la tuberculose pulmonaire chez l'adulte. Or, phénomène intéressant, elle pourra être torpide, s'accompagner de peu de fièvre, de peu de dyspnée, même de peu de signes physiques. C'est alors la broncho-pneumonie latente de Marfan.

Dans le cas que je rapporte, il y eut cette évolution en quatre phases, et si la broncho-pneumonie s'est révélée par des signes physiques, elle n'a eu que peu de signes fonctionnels, et n'a donné que peu de fièvre. Elle a été, comme cela existe dans la plupart de ces cas, une broncho-pneumonie de vieillard chez un nourrisson.

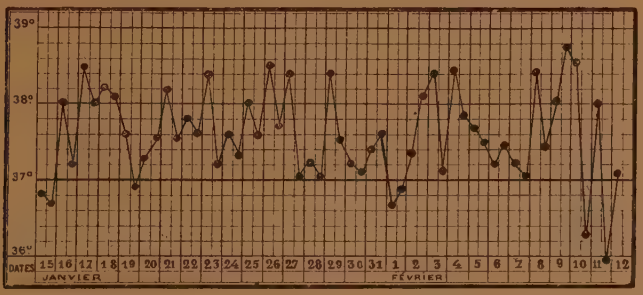
Obs. XXIII. — *Atrophie avec début de cachexie. Broncho-pneumonie terminale à streptocoque et à cocco-bacille hémophile de Pfeiffer. Mort.*

Germaine D..., âgée de 3 mois, est entrée le 15 janvier 1900, à la crèche Husson, lit nº 5, pour des accidents de toux.

Son père et sa mère se portent bien. La grossese et l'accouchement n'ont rien eu de particulier.

A la naissance, l'enfant aurait eu une occlusion de la narine gauche (?), qui disparaît à la fin du deuxième mois.

D'abord nourrie au sein par sa mère, l'enfant est mise ensuite au



biberon ; dans la journée, elle va à la crèche ; la nuit, elle prend un demi-litre de lait coupé avec de l'eau. Ce lait coûtait 30 centimes, et la mère le faisait bouillir avec l'eau de coupage. L'enfant tétait la nuit environ toutes les deux heures et demie.

Il y eut avant janvier une période de troubles digestifs légers, puis la santé de l'enfant s'altère, et au début de janvier l'enfant se met à tousser.

Depuis le 10 janvier, l'enfant tousse en quintes, avec rejet après chaque quinte, de lait ou de mucosités, et le dimanche 14 janvier, l'enfant a eu des selles vertes diarrhéiques.

A l'entrée, nous constatons que l'enfant ne pèse que 2,900 grammes, malgré son âge de 3 mois. L'état général est atteint, bien qu'il n'y ait pas de cachexie, à proprement parler.

Sous l'influence de la diète à l'eau bouillie et d'un lavage d'intestin, les phénomènes intestinaux s'arrêtent; mais malgré le peu d'intensité de la dyspnée, il survient des phénomènes pulmonaires qui font poser le diagnostic de broncho-pneumonie. Malgré le sérum caféiné, les bains sinapisés et les enveloppements froids, cette broncho-pneumonie évolue torpide, produisant un amaigrissement progressif et sans rémission.

Voici les différents examens de la poitrine :

16 janvier. Râles muqueux, à bulles fines aux deux bases.

Le 18. Matité à la base gauche. Râles muqueux à grosses bulles à la base droite, râles sous-crépitants très fins à la base gauche.

Le 19. Les râles à la base droite sont très fins.

Le 24. Même état.

Le 27. Atténuation des signes physiques.

Le 29. Souffle à la base droite. Râles muqueux fins aux deux bases.

1er février. Abcès sous-cutané du cuir chevelu.

Le 3. L'état général devient très mauvais ; la fontanelle se déprime, les plis de la peau persistent. Souffle aux deux bases avec râles fins.

Le 4. Même état. Mort.

Autopsie. — Broncho-pneumonie pseudo-lobaire des deux bases des poumons.

Je ne veux noter qu'un seul point : torpide ou aiguë, la broncho-pneumonie a souvent comme agent le cocco-bacille hémophile de Pfeiffer. Toute systématisation des rapports entre la bactériologie et la clinique est actuellement impossible.

CONCLUSIONS

La broncho-pneumonie résulte de l'infection descendante des voies respiratoires par des germes non spécifiques, pathogènes ou devenus accidentellement pathogènes.

I. — L'étude de 6 cas mortels de broncho-pneumonie nous engage à formuler les propositions suivantes :

a) La broncho-pneumonie est une maladie extrêmement contagieuse chez l'adulte comme chez l'enfant, car la malade de notre Obs. III a succombé simplement à la contagion.

b) Il est indispensable, dans l'étude bactériologique, de faire des prises sur le malade vivant. C'est le seul moyen qui permette de reconnaître la valeur pathogène d'un germe qui semblerait banal, sans cette précaution.

c) Les anaérobies ne sont pas simplement des microbes de la gangrène. Dans notre Obs. I il y avait septicémie par un bacille anaérobie, que nous n'avons su déterminer.

d) Le diplocoque non capsulé dont la valeur pathogène nous est démontrée, outre sa présence dans le sang pendant la vie, par la mort de la souris, est sans doute un microbe rendu virulent par l'association du streptocoque pyogène. Il pousse sur tous les milieux, à la température ordinaire, prend le Gram, et ne forme pas de chaînettes dans les cultures.

II. — Notre étude sur le cocco-bacille hémophile ou (cocco-bacille de Pfeiffer) nous a donné les résultats suivants :

Nous avons pu réunir et étudier 19 cas de broncho-pneumonie infantile, dont 15 étaient dus au cocco-bacille de Pfeiffer,

pur dans deux cas, un bénin, l'autre mortel, associé dans les 13 autres cas avec le pneumocoque, le streptocoque, et un microbe présentant comme l'Entérocoque de Thiercelin des caractères à la fois du pneumocoque et du streptocoque, le diplostreptocoque ou Entérocoque.

Pfeiffer a fait du cocco-bacille hémophile (ainsi qu'il faut le désigner pour rappeler son principal caractère) le microbe de la grippe parce qu'il le trouvait dans tous les cas de grippe. Or, sans rappeler que nombre d'auteurs ne l'ont pas trouvé dans des cas, et que nous-même dans 6 cas étudiés avec Achalme, nous ne l'avons pas rencontré, nous voulons insister sur les faits suivants :

1° M. Metchnikoff nous a déclaré que Pfeiffer ne trouvait pas son microbe dans la grippe au cours de l'année 1899.

2° Nous avons trouvé le bacille de Pfeiffer dans des broncho-pneumonies, alors qu'il n'y avait aucun cas de grippe à Paris.

3° En pleine épidémie de grippe, en étudiant parallèlement deux cas absolument semblables, l'un nous a donné du streptocoque pur (Obs. XIII), l'autre nous a donné du streptocoque associé au cocco-bacille hémophile.

4° Il n'existe aucun caractère clinique permettant de supposer la présence du cocco-bacille hémophile dans les cas étudiés (Meunier, Rosenthal) (1).

5° De nombreux auteurs ont trouvé le cocco-bacille hémophile dans la flore des cavernes pulmonaires. Baumler, Pfeiffer, Arthaud (*Archives de Parasitologie*), dans les catarrhes des tuberculeux, l'expectoration bronchique des pneumoniques (Elmassian).

Donc le cocco-bacille hémophile est un microbe ordinaire de la flore pathologique du poumon ; il n'est pas le bacille de la grippe.

Nous désirons, après avoir donné notre interprétation du

(1) Rapprochez Fraenkel. Thèse de Paris, 1898. — Darier. *Broncho-pneumonie dans la diphtérie.* Thèse, 1885.

rôle du cocco-bacille hémophile, insister sur quelques points de son histoire biologique que nous croyons avoir éclaircis.

On sait que Pfeiffer a séparé de son cocco-bacille le « pseudo-influenza bacillus » ; que Grassberger a dédoublé le microbe de Pfeiffer en espèces A et B, qu'Elmassian a décrit un organisme semblable au cocco-bacille hémophile, mais poussant sur des milieux organiques additionnés d'agar, sans hémoglobine. Le pseudo-bacille de l'influenza de Pfeiffer a des formes plus longues, et une tendance particulière à donner des formes d'involution. L'espèce A, de Grassberger, est identique au cocco-bacille de Pfeiffer; l'espèce B présente, dès le début des cultures, à la fois des formes courtes et des formes longues, avec ou sans pôles renflés en massue, avec quelquefois des espaces clairs ne prenant pas les réactifs colorants.

Or, il nous est arrivé que des ensemencements d'organes différents d'un même malade nous aient donné, tantôt du cocco-bacille à formes courtes, tantôt du cocco-bacille à formes longues; bien plus, le même ensemencement nous a donné dans des tubes différents les formes courtes et longues — et nous avons dans des repiquages passé de l'une à l'autre forme — malheureusement sans pouvoir déterminer les raisons de ces modifications.

Donc le pseudo-bacille de l'influenza, les espèces A et B de Grassberger sont identiques au cocco-bacille de Pfeiffer.

Le microbe d'Elmassian ne diffère du cocco-bacille de Pfeiffer que parce qu'il pousse sur agar-ascite. Or, les échantillons des bacilles de Meunier, de Dujardin-Beaumetz, poussent aussi sur agar-ascite. Les nôtres, sur lesquels nous avons vérifié toutes les réactions et expériences de Pfeiffer et Grassberger, ont poussé sur agar liquide d'hydrocèle. Aucun n'a poussé sur agar-sérum de cheval. C'est l'emploi de ce milieu qui a fait dire à Pfeiffer que le cocco-bacille hémophile ne poussait pas sur agar-sérum, comme Meunier et nous-même l'avons dit dans une première communication. Donc le microbe d'Elmassian doit être réuni au cocco-bacille hémophile.

Dans les cultures et les examens du microbe, nous avons vérifié l'exactitude des descriptions de Pfeiffer, Grassberger et Meunier, de plus, nous avons noté quelques faits intéressants.

a) L'emploi des tubes de Zuber-Veillon pour les cultures anaérobies, nous a montré que le cocco-bacille hémophile était strictement aérobie.

b) On peut obtenir de très belles cultures liquide, soit dans le liquide de condensation des tubes d'agar hémoglobine, soit en ensemençant le sérum de lapin laissé au contact du caillot sanguin et ayant redissous une forte proportion d'hémoglobine.

c) Le cocco-bacille hémophile peut décolorer rapidement la gélose d'hémoglobine, au point de nécessiter, pour éviter toute erreur, l'examen de l'étiquette du tube.

d) Dans les cultures mixtes, nous avons noté que l'on obtenait des résultats beaucoup meilleurs en réensanglantant le milieu quelques heures après l'ensemencement, et surtout en ne surpiquant le staphylocoque doré, microbe de choix, que vingt-quatre ou quarante-huit heures après. Dans ce cas, la surface entière du tube se recouvre de colonies visibles à l'œil nu, légèrement bleutées, ayant envion de 1 à 3 millim. de diamètre, analogues aux colonies bleutées mixtes de notre première communication. Les plus belles colonies ne sont pas toujours les plus rapprochées du microbe fertilisant.

e) Le cocco-bacille hémophile est auto-inoculable, c'est-à-dire qu'en étalant sur la gélose une colonie bleutée, on obtient une colonie en nappe, arrivant à avoir l'apparence des cultures jeunes du bacille d'Eberth.

f) L'action fertilisante des microbes pour le cocco-bacille hémophile est quelquefois double et se complique d'une action inverse sur le microbe favorisant ; car dans les cultures mixtes de streptocoque et de cocco-bacille hémophile, nous avons trois fois obtenu des cultures de streptocoque ayant l'aspect staphylococcien. Les repiquages redonnaient les aspects normaux. Les cultures mixtes de pneumocoque et de cocco-bacille hémophile

permettent de garder deux ou trois mois le pneumocoque vivant en culture.

Enfin, nous voulons donner ce que nous considérons comme la formule biologique du cocco-bacille hémophile :

En présence des résultats différents obtenus par les différents auteurs dans leurs expériences sur les animaux, en employant le cocco-bacille hémophile, nous avons expérimenté le cocco-bacille associé avec des microbes de virulence variable.

a) La souris inoculée avec un mélange de pneumocoque et de cocco-bacille hémophile meurt de septicémie à pneumocoques, et les cultures donnent du pneumocoque pur.

b) Le cocco-bacille de Pfeiffer, associé au méningocoque que nous avons étudié avec Thiercelin, ne lui rend pas sa virulence, qu'il perd rapidement dans les cultures.

c) Le lapin inoculé dans le poumon avec un mélange de cocco-bacille de Pfeiffer et d'une culture très ancienne de staphylocoque doré non virulent, meurt de congestion pulmonaire en quelques jours. Ce résultat est à rapprocher de l'innocuité ordinaire des injections de cocco-bacille pur, et de la gravité des injections intracrâniennes. Il pourra devenir le point de départ de recherches d'immunisation.

Nous désirons encore répéter, après Meunier, combien cette recherche du cocco-bacille est délicate. Difficile à cultiver, le cocco-bacille est passé longtemps inaperçu. Nous espérons avoir contribué à montrer qu'il est un microbe ordinaire des voies respiratoires.

III. — Le pneumocoque de Talamon-Frænkel présente dans les broncho-pneumonies les caractères bien connus. Nous insistons sur les points suivants :

a) C'est un microbe facile à cultiver sur tous les milieux pourvu qu'on surveille avec soin leur alcalinité.

b) On ne peut le différencier de l'entérocoque que par les cultures qui doivent être faites dans tous les cas.

c) Le pneumocoque présente soit sur lamelles, soit en cultures,

un grand nombre de formes irrégulières, arrondies, en granulations, allongées, pseudo-bacillaires. L'étude de ces formes montre que les microbes à type de coccus ont des formes aussi variables que les bacilles.

IV. — Le cocco-bacille orangé est un microbe que l'on peut rencontrer dans les affections du poumon, ainsi que le bacille chromogène vert. Le cocco-bacille orangé peut simuler sur les lamelles le cocco-bacille hémophile, d'où le nom de paracocco-bacille de Pfeiffer, sous lequel je l'ai désigné dans une communication à la *Société de Biologie*.

V. — L'Entérocoque de Thiercelin. — Les recherches entreprises avec Thiercelin nous ont montré l'identité d'un méningocoque étudié par nous et de l'Entérocoque. La présence d'un microbe identique à l'Entérocoque dans les broncho-pneumonies infantiles, l'ostéomyélite, les affections du foie et l'appendicite, nous a conduit à la conception d'un « diplostreptocoque » ; mais pour ne pas créer de dénomination ambiguë, nous adoptons, d'accord avec Thiercelin, le mot d' « Entérocoque », pour désigner ces formes microbiennes.

L'étude que nous avons faite de cet organisme nous a montré qu'il présentait à la fois des caractères de rapprochement et des caractères différentiels importants avec le pneumocoque de Talamon et le streptocoque pyogène, bien qu'aucun de ces caractères n'ait une valeur absolue.

Les phénomènes qui dominent l'histoire de l'Entérocoque sont les suivants :

a) Il conserve sa vitalité très longtemps, car les cultures sont repiquables après soixante-cinq jours et même, en culture anaérobie, après quatre mois et demi.

b) Il tue la souris de septicémie, mais perd rapidement sa virulence dans les cultures.

c) Le lapin ou le cobaye, tué par inoculation ou ingestion de cultures, présente fréquemment des lésions intestinales d'entéro-

colite aiguë. Le lapin meurt de septicémie, mais peut présenter un érysipèle de l'oreille.

d) Il peut présenter des formes altérées qui sommeillent dans l'organisme et expliquent les périodes de repos séparant les poussées fébriles.

e) On peut identifier l'Entérocoque avec le diplocoque intestinal des auteurs suisses, et le streptocoque encapsulé de Leroy des Barres et Weinberg.

VI. — De notre revue des observations, nous retirons une proposition qui dérive de l'enseignement de notre maître Marfan :

La cachexie du nourrisson est d'abord gastro-intestinale ; elle devient ensuite pulmonaire. La broncho-pneumonie terminale évolue latente et torpide ; elle tue l'enfant au moment où les symptômes intestinaux ont disparu. La fièvre est peu élevée, la dyspnée souvent à peine appréciable : c'est une broncho-pneumonie de vieillard chez le nourrisson.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 5

PREMIÈRE PARTIE

SUR SIX CAS DE BRONCHO-PNEUMONIE MORTELS AVEC PRÉSENCE DANS LE SANG DU DIPLOCOQUE NON CAPSULÉ

Obs. I. — Obésité. Broncho-pneumonie. Présence d'un microbe anaérobie dans le sang 9
Obs. II. — 13
Obs. III. — Contagion hospitalière de la broncho-pneumonie. — Mort 14
Obs. IV. — Cancer de l'utérus. Broncho-pneumonie hospitalière .. 16
Obs. V. — Broncho-pneumonie à foyers multiples 17
Obs. VI. — Broncho-pneumonie à foyers multiples 20

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES SUR LA BRONCHO-PNEUMONIE INFANTILE

CHAPITRE I^er^. — *Technique* 27

I. — La ponction du poumon 27
II. — L'asepsie de l'alvéole 30
III. — Mise en culture à l'autopsie 33
IV. — Agar-sang et agar-hémoglobine 34
V. — Le tube d'Achalme 40
VI. — L'hémoglobine du commerce 42

CHAPITRE II. — *Le cocco-bacille hémophile* (cocco-bacille de Pfeiffer) ... 44

I. — Biologie générale 44
a) Mémoire de Pfeiffer 44
b) Mémoire de Meunier 51
c) Polymorphisme du microbe, d'après Grassberger 53
d) Recherches personnelles 54

Pages

II. — Les cultures mixtes ... 60

a) Recherches de Grassberger ... 60
b) Recherches de Meunier ... 68
c) Recherches personnelles (réensanglantement, surpiquage tardif, caractère auto-inoculable) ... 69

III. — Expériences sur les animaux ... 72

a) Recherches de Pfeiffer ... 73
b) Recherches de Grassberger ... 77
c) Recherches de Meunier ... 77
d) Recherches d'Elmassian et d'André Veillon ... 80
e) Recherches personnelles. Les inoculations mixtes ... 81

IV. — L'unité du cocco-bacille hémophile ... 83

a) Le pseudo-influenza bacillus de Pfeiffer ... 83
b) Les espèces A et B de Grassberger ... 85
c) Recherches personnelles ... 89
d) Le travail d'Elmassian (étude analytique et critique) ... 91

V. — Note d'anatomie pathologique ... 94

VI. — Le cocco-bacille hémophile, microbe de la flore pathologique du poumon ... 95

CHAPITRE III. — *Le pneumocoque de Talamon-Frænkel* ... 99

a) Facilité de sa culture ... 99
b) Nécessité des cultures pour différencier du méningocoque et de l'entérocoque ... 100
c) Formes d'évolution ... 100

CHAPITRE IV. — *Deux microbes chromogènes saprophytes du poumon* ... 106

I. — Cocco-bacille orangé (paracocco-bacille de Pfeiffer) ... 106
II. — Bacille chromogène vert ... 108

CHAPITRE V. — *L'entérocoque de Thiercelin* ... 110

I. — Étude du méningocoque ... 111

a) Étude bactériologique ... 111
b) — expérimentale ... 114
c) Remarques générales ... 117
d) Étude d'un deuxième cas ... 120
e) Considérations sur le deuxième cas ... 122

II. — Étude de l'entérocoque considéré comme microbe de la flore intestinale ... 124

a) Communication initiale de Thiercelin ... 124
b) Considérations sur un travail de Tavel et Eguet ... 127

Pages

III. — L'entérocoque, microbe intermédiaire au pneumocoque et au streptocoque 128

a) Caractères du microbe 129

b) Étude des caractères différentiels de l'entérocoque, du pneumocoque et du streptocoque. Vitalité de l'entérocoque 131

IV. — Caractères biologiques spéciaux de l'entérocoque 132

a) Variations morphologiques 132

b) Reproduction de l'entérocoque 133

c) Production de lésions intestinales chez les animaux. 134

V. — Sur le rôle pathogène de l'entérocoque. Broncho-pneumonie. Méningite cérébro-spinale. Hépatite et angiocholite. 135

VI. — Sur une observation de Leroy des Barres et Weinberg 137

VII. — Sur un travail de Tavel et Krumbeim 139

CHAPITRE VI. — *Revue clinique et critique des observations de broncho-pneumonie aiguë infantile* 141

Obs. I. — Broncho-pneumonie à pneumocoques. 141

Obs. II. — Broncho-pneumonie et péritonite à pneumocoques.. 144

Obs. III. — — à pneumocoque, streptocoque et cocco-bacille hémophile 147

Obs. IV. — Broncho-pneumonie à pneumocoque, et à cocco-bacille hémophile 148

Obs. VII. — Broncho-pneumonie à cocco-bacille hémophile et à pneumocoque 150

Obs. VIII. — Broncho-pneumonie à cocco-bacille hémophile et à staphylocoque doré 151

Obs. IX. — Broncho-pneumonie à cocco-bacille hémophile et à streptocoque 152

Obs. X. — Broncho-pneumonie à cocco-bacille hémophile et à streptocoque, *cas d'Hallé* 155

Obs. XI. — Congestion pulmonaire. Présence du cocco-bacille orangé 155

Obs. XII. — Broncho-pneumonie à coccobacille hémophile et à pneumocoque 157

Obs. XIII. — Broncho-pneumonie à streptocoque pur 159

Obs. XIV. — — à entérocoque et à cocco-bacille hémophile 160

Obs. XV. — Broncho-pneumonie à entérocoque et à cocco-bacille hémophile 161

Obs. XVI. — Broncho-pneumonie à entérocoque et à cocco-bacille hémophile 162

La broncho-pneumonie intestinale (étude critique) 164

Pages

Obs. XVII. — Broncho-pneumonie intestinale à pneumocoques. 170
Obs. XVIII. — — à cocco-bacille hémophile.... 171
Obs. XIX. — Bronchite capillaire mortelle à cocco-bacille hémophile pur..... 174
Obs. XX. — Méningite cérébro-spinale à diplocoque de Weichselbaum; broncho-pneumonie à staphylocoque et à cocco-bacille hémophile..... 175
Obs. XXI. — Broncho-pneumonie à streptocoque, pneumocoque et à cocco-bacille hémophile..... 175
Obs. XXII. — Choléra infantile. Broncho-pneumonie terminale à pneumocoque et à cocco-bacille hémophile.. 177
La broncho-pneumonie latente des nourrissons cachectiques, d'après Marfan..... 178
Obs. XXIII. — Broncho-pneumonie terminale à streptocoque et à coccobacille hémophile..... 179

Conclusions..... 181

Table des matières..... 189

IMPRIMERIE A.-G. LEMALE, HAVRE

11.Z.19.
Recherches bacteriologiques et 1900
Countway Library BEP5448
3 2044 045 902 244

11.Z.19.
Recherches bacteriologiques et 1900
Countway Library BEP5448
3 2044 045 902 244